

**Pharmaceutical preparation comprising drug in matrix of fatty alcohol, triglyceride, partial glyceride and/or fatty acid ester, providing taste masking, gastric fluid resistance and/or controlled release functions**

**Publication number:** DE10061137

**Publication date:** 2002-06-20

**Inventor:** DIETRICH RANGO (DE); LINDER RUDOLF (DE); NEY HARTMUT (DE)

**Applicant:** BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB (DE)

**Classification:**

- **international:** **A61K9/16; A61K9/26; A61K9/00; A61K9/20; A61K9/16; A61K9/26; A61K9/00; A61K9/20; (IPC1-7): A61K9/26; A61K9/20; A61K9/50**

- **european:** A61K9/16H4; A61K9/16H6B

**Application number:** DE20001061137 20001207

**Priority number(s):** DE20001061137 20001207

**Report a data error here**

**Abstract of DE10061137**

A new preparation (I) comprises an active agent (A) homogeneously distributed in a matrix formed from one or more auxiliaries selected from fatty alcohols, triglycerides, partial glycerides and fatty acid esters. An Independent claim is included for a pharmaceutical dosage form comprising (I) and one or more pharmaceutical auxiliaries.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



⑬ **BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT**

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 100 61 137 A 1**

⑥ Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 9/26**  
A 61 K 9/20  
A 61 K 9/50

⑦ Aktenzeichen: 100 61 137.0  
② Anmeldetag: 7. 12. 2000  
④ Offenlegungstag: 20. 6. 2002

**DE 100 61 137 A 1**

⑦ Anmelder:  
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH,  
78467 Konstanz, DE

⑦ Erfinder:  
Dietrich, Rango, Dr., 78465 Konstanz, DE; Linder,  
Rudolf, Dr., 78464 Konstanz, DE; Ney, Hartmut,  
78464 Konstanz, DE

⑤ Entgegenhaltungen:  
DE 199 25 710 A1  
US 61 14 537 A  
WO 99 63 940 A2  
JP 00-0 86 502 A2

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤ Neue pharmazeutische Zubereitung

⑤ Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der pharmazeutischen Technologie und beschreibt eine neue vorteilhafte Zubereitung für einen Wirkstoff. Die neue Zubereitung eignet sich zur Herstellung einer Vielzahl von pharmazeutischen Darreichungsformen. Bei der neuen Zubereitung liegt ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus einem oder mehreren Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe Fettalkohol, Triglycerid, Partialglycerid und Fettsäureester vor.

**DE 100 61 137 A 1**

## Beschreibung

## Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der pharmazeutischen Technologie und beschreibt eine neue vorteilhafte Zubereitung für einen Wirkstoff. Die neue Zubereitung eignet sich zur Herstellung einer Vielzahl von pharmazeutischen Darreichungsformen.

## Stand der Technik

[0002] Um bestimmte Eigenschaften bei einer Darreichungsform zu erreichen, wie z. B. Geschmackskaschierung bei Wirkstoffen mit unangenehmen Geschmack, Magensaftresistenz bei säurelabilen Wirkstoffen oder kontrollierte Freisetzung eines Wirkstoffs, werden üblicherweise Wirkstoff-Pellets mit einem entsprechenden funktionalen Überzug (Coating) versehen. Werden solche überzogenen Pellets dann zu Darreichungsformen weiterverarbeitet, z. B. durch Verpressen mit Hilfsstoffen zu Tabletten geformt, besteht die Gefahr, dass das Coating zerstört wird und damit die Funktionalität zumindest teilweise wieder verloren geht.

## Beschreibung der Erfindung

[0003] Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es eine Zubereitung für Wirkstoffe bereitzustellen, die eine gewünschte Funktionalität beinhalten kann und die zu einer Vielzahl von pharmazeutischen Darreichungsformen weiterverarbeitet werden kann, ohne dass eine gegebene Funktionalität wesentlich beeinträchtigt wird.

[0004] Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass diese Aufgabe gelöst wird, durch eine Zubereitung bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus einem oder mehreren Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe Fettalkohol, Triglycerid, Partialglycerid und Fettsäureester vorliegt.

[0005] Gegenstand der Erfindung ist daher eine Zubereitung, bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus einem oder mehreren Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe Fettalkohol, Triglycerid, Partialglycerid und Fettsäureester vorliegt.

[0006] Weiterhin wurde gefunden, dass durch Zugabe von festem Paraffin zur Hilfsstoff-Matrix besonders vorteilhafte Zubereitungen erhalten werden. Weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher eine Zubereitung bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus mindestens einem festen Paraffin zusammen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe Fettalkohol, Triglycerid, Partialglycerid und Fettsäureester vorliegt.

[0007] Weiterer Gegenstand der Erfindung sind Zubereitungen bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt i) in einer Hilfsstoff-Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt, ii) in einer Hilfsstoff-Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens ein Triglycerid und mindestens ein festes Paraffin vorliegt, iii) in einer Hilfsstoff-Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens eine Partialglycerid und mindestens ein festes Paraffin vorliegt oder iv) in einer Hilfsstoff-Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettsäureester und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.

[0008] Weitere Gegenstände ergeben sich aus den Patentansprüchen.

[0009] Bei den Zubereitungen im Sinne der Erfindung handelt es sich bevorzugt um mehrfache individuelle Ein-

heiten, in denen mindestens ein Wirkstoffteilchen, vorzugsweise eine Vielzahl von Wirkstoffteilchen, in einer Hilfsstoff-Matrix aus den erfindungsgemäßen Hilfsstoffen vorliegt (nachfolgend auch als Wirkstoff-Einheiten bezeichnet). Bevorzugt liegt der Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt, insbesondere homogen dispergiert oder gelöst in der Hilfsstoff-Matrix vor. Bevorzugt handelt es sich bei der Zubereitung um Mikrokugeln (engl. microspheres).

[0010] Die erfindungsgemäßen Zubereitungen zeichnen sich insbesondere durch eine gute Stabilität, eine über die Partikelgröße und Zusammensetzung der Matrix kontrollierbare Freisetzung des Wirkstoffs, gutes Fließverhalten, gute Verpressbarkeit und durch eine gleichmäßige Wirkstoffabgabe aus. Bei säurelabilen Wirkstoffen ist es darüber hinaus möglich durch Wahl der Matrix-Hilfsstoffe eine Säureresistenz zu erzielen, so dass bei oralen Formen auf einen säureresistenten Überzug (engl. enteric coating) verzichtet werden kann. Bei Wirkstoffen die einen unangenehmen Geschmack besitzen oder beispielsweise nach Applikation im Mund lokalanästhetische Wirkung zeigen, wurde beobachtet, dass durch erfindungsgemäße Zubereitungen ein unangenehmer Geschmack des Wirkstoffs kaschiert werden kann, bzw. anästhetische Wirkungen im Mund vermieden werden können. Besonders erwähnenswert ist, dass sich die erfindungsgemäßen Zubereitungen zu einer Vielzahl von pharmazeutischen Darreichungsformen weiterverarbeiten lassen, ohne dabei eine gegebene Funktionalität (wie Geschmackskaschierung, Magensaftresistenz, Retardierung) zu verlieren. So wird beispielsweise beim Verpressen der erfindungsgemäßen Wirkstoff-Einheiten auch bei auftretender Verformung der Wirkstoff-Einheiten kein oder kein wesentlicher Verlust der Funktionalität beobachtet. Im Gegensatz dazu wird bei herkömmlichen Pellets, die üblicherweise ein funktionales Coating (wie Geschmackskaschierung, Magensaftresistenz, Retardierung) haben, bei der Weiterverarbeitung zu Darreichungsformen, beispielsweise beim Verpressen zu Tabletten, zu einem gewissen Grad eine Zerstörung des Coatings und damit der Funktionalität beobachtet. Dadurch kann auch teilweise Wirkstoff in unerwünschter Weise freigesetzt werden.

[0011] Die Teilchengröße der individuellen Einheiten ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 2 mm, bevorzugt von 50–800 µm, besonders bevorzugt 50–700 µm und ganz besonders bevorzugt 50–600 µm. Bevorzugt handelt es sich um Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50–500 µm, besonders bevorzugt von 50–400 µm. Besonders bevorzugt handelt es um monomodale Mikrokugeln mit einer Teilchengröße von 50–400 µm, besonders bevorzugt von 50–200 µm.

[0012] Erfindungsgemäße Wirkstoffe sind insbesondere pharmazeutische Wirkstoffe. Beispielhafte Wirkstoffe die Bestandteil der erfindungsgemäßen Zubereitungen sein können, sind insbesondere nachfolgend genannte pharmazeutische Wirkstoffe:

## Adrenergika

[0013] Apraclonidine; Brimonidine; Dapiprazole; Detrenol; Dipivefrin; Dopamine; Ephedrine; Esproquin; Etadrine; Hydroxyamphetamin; Levonordefrin; Metaraminol; Norepinephrin; Oxidopamin; Phenylpropanolamin; Prenalterol; Propylhexedrine; Pseudoephedrine.

## Adrenocortikosteroide

[0014] Ciprocinonide; Desoxycorticosterone Acetate; Desoxycorticosterone Pivalate; Dexamethasone Acetate; Fludrocortisone Acetate; Flumoxonide; Hydrocortisone Hemi-

succinate; Methylprednisolone Hemisuccinate; Naflocort; Procinonide; Timobesone Acetate; Tipredane.

#### Mittel gegen Alkoholabusus

[0015] Disulfiram, Acamprostate, Milnacipran, Fomepizole, Lazabemide, Nadid; Nitrefazole; Sunepitron.

#### Aldosteron-Antagonisten

[0016] Canrenoate; Canrenone; Dircenone; Mexrenoate; Prorenoate; Spironolactone, Epostane, Mesprenone, Oxprenoate, Spirorenone, Spiroxasone, Prorenone, Eplrenone.

#### Aminosäuren

[0017] Alanin; Aspartamsäure; Cystein; Histidin; Isoleucin; Leucin; Lysin; Methionin; Phenylalanin; Prolin; Serin; Threonin; Tryptophan; Tyrosin; Valin.

#### Wirkstoffe zur Ammonium-Entgiftung

[0018] Arginin; Arginin Glutamat; Arginin Hydrochlorid; Glutaminsäure;

#### Anabolika

[0019] Androstanolone, Bolandiol Dipropionate; Bolasterone; Boldenone Undecylenate; Bolenol; Bolnantalate; Ethylestrenol; Metenolone Acetate; Metenolone Enanthate; Bolazine; Mesteronole; Metandienone; Nandrolone; Oxandrolone; Prasterone; Stanozolone; Tiomesterone; Clostebol; Mibolerone; Nandrolone Cyclotat; Norbolethone; Quinbolone; Stenbolone Acetate; Tibolone; Zeranol.

#### Analeptika

[0020] Modafinil; Amineptine; Endomide; Etamivan; Fenoxypropazine; Fenozolone; Hexapradol; Nialamide; Nicethamide.

#### Analgetika

[0021] Acetaminophen; Alfentanil; Aminobenzoate; Aminobenzoate; Anidoxime; Anileridine; Anileridine; Anilopam; Aniolac; Antipyrine; Aspirin; Benoxapofen; Benzylamine; Bicifadine Hydrochloride; Brifentanil; Bromadol; Bromfenac; Buprenorphine; Butacetin; Butixirate; Butorphanol; Butorphanol; Carbamazepine; Carbaspirin Calcium; Carbiphen; Carfentanil; Ciprofadol Succinate; Cirmadol; Cirmadol; Clonixeril; Clonixin; Codeine; Codeine Phosphate; Codeine Sulfate; Conorphine; Cyclazocine; Dexoxadol; Dexpemadol; Dezocine; Diflunisal; Dihydrocodeine; Dimefadane; Dipyrone; Doxipicomine; Drinidene; Enadoline; Epirizole; Ergotamine Tartrate; Ethoxazene; Etopenamate; Eugenol; Fenopofen; Fenopofen Calcium; Fentanyl Citrate; Floctafenine; Flufenisal; Flunixin; Flunixin Meglumine; Flupirtine; Fluproquazone; Fluradol; Flurbiprofen; Hydromorphone; Ibufenac; Indoprofen; Ketazocine; Ketorfanol; Ketorolac; Letimide; Levomethadyl Acetate; Levomethadyl Acetate Hydrochloride; Levonantradol; Levorphanol; Lofemazole; Lofentanil Oxalate; Lorcinadol; Lomoxicam; Magnesium Salicylate; Mefenamic Acid; Menabitan; Meperidine; Meptazinol; Methadone; Methadyl Acetate; Methopholine; Methotrimeprazine; Metkephamid Acetate; Mimbane; Mirfentanil; Molinazone; Morphine Sulfate; Moxazocine; Nabitan; Nalbuphine;

Nalmexone; Namoxyrate; Nantradol; Naproxen; Naproxen; Naproxol; Nefopam; Netheridine; Noracymethadol; Ocfentanil; Octazamide; Olvanil; Oxetorone; Oxycodone; Oxycodone; Oxycodone Terephthalate; Oxymorphone; Pemmedolac; Pentamorphine; Pentazocine; Pentazocine; Phenazopyridine; Phenylamidol; Piconadol; Pinadoline; Pirfenidone; Piroxicam Olamine; Pravadoline; Prodilidine; Profadol; Propirarn; Propoxyphene; Propoxyphene Napsilate; Proxazole; Proxorphane; Pyrroliphen; Remifentanil; Salcol; Salethamide Maleate; Salicylamide; Salicylate Meglumine; Salsalate; Salicylate; Spiradoline; Sufentanil; Sufentanil; Talmetacin; Talniflumate; Talosolate; Tazadolene; Tebufelone; Tetrydamine; Tifurac; Tilidine; Tiopinac; Tonazocine; Tramadol; Trefentanil; Trolamine; Veradoline; Verilopam; Volazocine; Xorphanol; Xylazine; Zenazocine Mesilate; Zomepirac; Zucapsaicin.

#### Androgene

[0022] Androstanolone; Fluoxymesterone; Mestanolone; Mesterolone; Metandienone; Methyltestosterone; Nandrolone Decanoate; Nandrolone Phenpropionate; Nisterime; Oxandrolone; Oxymesterone; Oxymetholone; Penmesterol; Prasterone; Silandrone; Stanozolol; Testosterone; Testosterone Cypionate; Testosterone Enanthate; Testosterone Ketolaurate; Testosterone Phenylacetate; Testosterone Propionate; Trestolone.

#### Anaesthetika-Zusätze

[0023] Natriumoxybate.

#### Anästhetika (nicht inhalativ)

[0024] Alfaxalone; Amolanone; Etioxadol; Fentanyl; Ketamine; Levoxadol; Methitural; Methohexital; Midazolam; Minaxolone; Propanidid; Propoxate; Pramoxine; Propofol; Remifentanyl; Sufentanyl; Tiletamine; Zolamine.

#### Anästhetika (lokal)

[0025] Ambucaine; Amoxecaine; Amylocaine; Aptocaine; Articaine; Benoxinate; Benzyl Alcohol; Benzocaine; Betoxyacaine; Biphenamine; Bucricaine; Bumecaine; Bupivacaine; Butacaine; Butamben; Butanilcaine; Carbizocaine; Chloroprocaine Clibucaine; Clodacaine; Cocaine; Dexivacaine; Diamocaine; Dibucaine; Dyclonine; Elucaine; Etidocaine; Euprocine; Fexicaine; Fomocaine; Heptacaine; Hexylcaine; Hydroxyprocaine; Hydroxytetracaine; Isobutamben; Ketocaine; Leucinocaine; Lidocaine; Mepivacaine; Meprylcaine; Octocaine; Orthocaine; Oxethacaine; Oxybutprocaine; Parabutoxycaine; Phenacaine; Pinolcaine; Piperocaine; Piridocaine; Polidocanol; Pramocaine; Prilocaine; Procaine; Propanocaine; Propipocaine; Propoxycaine; Proxymetacaine; Pyrrocaine; Quatacaine; Quinisocaine; Riscocaine; Rodocaine; Ropivacaine; Salicylalkohol; Sulcaine; Tetracaine; Trapencaine; Trimecaine.

#### Appetitzügler

[0026] Amfepramone; Amfetamine; Aminorex; Amfecloal; Anisacril; Benzfetamine; Chlorphentermine; Clobenzorex; Cloforex; Clominorex; Clortermine; Dexamfetamine; Dexfenfluramine; Difemetorex; Etilamfetamine; Etolorex; Fenbutrazate; Fencamfamin; Fenfluramine; Fenisorex; Fenproporex; Fludorex; Fluminorex; Formetorex; Furfenorex; Imanixil; Indanorex; Levamfetamine; Levofacetoperane; Levofenfluramine; Levopropylhexedrine; Mazin-

dol; Mefenorex; Metamfepramone; Morforex; Norpseudoephedrine; Orlistat; Ortetamine; Oxifentorex; Pentorex; Phendimetrazine; Phenmetrazine; Phentermine; Picilorex; Satietine; Setazindol; Sibutramine; Tiflorex; Trifluorex.

#### Antihelminthika

[0027] Abamectin; Albendazole; Albendazole Oxide; Amidantel; Amoscanate; Antafenite; Antazonite; Anthelmicycin; Antholimine; Bephenium Hydroxynaphthoate; Bidimazium Iodid; Bisbendazole; Bithionoloxide; Bitoscanate; Bromoxanide; Brotianide; Bunamidine; Butamisole; Butonate; Cambendazole; Carbontel; Ciclobendazole; Clioxanide; Closantel; Dexamisole; Diamfenetide; Dichlorvos; Diethylcarbamazine; Dimantine; Diphenan; Doramectin; Dribendazole; Eprinomectin; Epsiprantel; Etibendazole; Febantel; Fenbendazole; Flubendazole; Flurantel; Ftalofyne; Furodazole; Haloxon; Hexylresorcinol; Imcarbofos; Ivermectin; Kainic Acid; Mebendazole; Metrifonate; Metyridine; Morantel; Moxidectin; Naftalofos; Netobimin; Niclofolan; Niclosamide; Nitramisole; Nitrodan; Nitroscanate; Nitroxinil; Oltipraz; Ontianil; Oxantel Oxfendazole; Oxibendazole; Oxytetracycline; Parbendazole; Pexantel; Piperamide; Piperazine Adipate; Piperazine Calcium Edetate; Piperamide Praziquantel; Proclonol; Pyrantel Pamoate; Pyrantel Tartrate; Pyrvinium Pamoate; Rafoxanide; Resorantel; Salantel; Spirazine; Stilbazium Iodide; Subendazole; Tetramisole; Thienium Closilate; Thiofuradene; Tiabendazole; Ticarbodine; Tioxidazole; Triclabendazole; Triclofenol Piperazine; Uredofos; Vinclofos; Zilantel.

#### Aknetherapeutika

[0028] Adapalene; Adelmidrol; Benzoyl Peroxide; Beta-carotene; Cioteronel; Delanetone; Cyproterone; Doretinel; Erythromycin Salnacedin; Etratinat; Fumaric Acid; Halofuginon; Inocotone Acetate; Isotretinoin; Linolenic Acid; Manoalide; Masoprocol; Mitotane; Motretinide; Namitotene; Rosterotone; Sumarotene; Tazarotene; Tematone; Tioxolone; Topterone; Tradecarnide; Tretinoin; Triadinol; Zearalnone; Zcranol; Zimidoben.

#### Bronchodilatoren

[0029] Acefylline; Azaspirum Chloride; Bambuterol; Bamifylline; Bitolterol; Broxaterol; Butaprost; Carbuterol; Cipamfylline; Colterol; Doxaprost; Doxofylline; Dyphylline; Enprofylline; Ephedrine; Eprozinol; Etanterol; Fenspiride; Flutropium Bromide; Formoterol; Guaithylline; Hexoprenaline; Hoku-81; Hoquizil; Imoxiterol; Ipragratine; Ipratropium Bromide; Isoetharine; Isoproterenol; Levosalbutamol; Mabuterol; Mequitamium Iodide; Metaproterenol; Mexafylline; Nardeterol; Nestifylline; Nisbuterol; Picumeterol; Piquizil; Pirbuterol; Procatol; Reproterol; RO-24-4736; Quazodine; Quinterol; Racepinephrine; Reproterol; Rimiterol; Salbutamol; Salmeterol; Salmeterol Xinafoate; Sevotropium Mesilate; Soterol; Sulfonterol; Suloxifen; TA-2005; Theophylline; Terbutaline; Theophylline Ethylenediamine; Tiaramide; Tipetropium Bromide; Tretoquinol; Tulobuterol; Zindotrine; Zinterol.

#### Betablocker

[0030] Acebunolol; Adaprolol; Afurolool; Alprenolol; Alprenoamine; Ancarolol; Arnolol; Arotinolol; Atenolol; Befunolol; Benzodioxine; Betaxolol; Bevantolol; Bisoprolol; Bometolol; Bopindolol; Bornaprolol; Brefonalol; Bucumolol; Bufetolol; Bufuralol; Bunitrolol; Bunolol; Bupranolol;

Butaxamine; Butidine; Burocrolol; Butofilolol; Carazolol; Carteolol; Carvedilol; Celiprolol; Cetamolol; Cicloprolol; Cinamolol; Cloranolol; Cyanopindolol; Dalbraminol; Dexpropranolol; Diacetolol; Dichlorisoprotenerol; Dilevalol; 5 Draquinolol; Dropranolol; Ecastolol; Epanolol; Ericolol; Esatenolol; Esmolol; Exaprolol; Falintolol; Fleistolol; Flusoxolol; Hydroxycarteolol; Hydroxyteratolol; ICI-118551; Idropranolol; Indenolol; Indopanlol; Iprocrolol; Isamoltan; Labetalol; Landiolol; Levobetaxolol; Levobunolol; Levocloprolol; Levomoprolol; Medroxalol; Mephenoxalone; Mepindolol; Metalol; Metipranolol; Metoprolol; Mindodilol; Moprolol; Nadolol; Nadoxolol; Nafetolol; Napitane; Nebivolol; Neraminol; Nifenalol; Nipradilol; Oberadilol; Oxanamide; Oxprenolol; Pacrinolol; Pafenolol; Pamatolol; 10 Pargolol; Parodilol; Penbutolol; Penitrolol; PHQA-33; Pindolol; Pirepolol; Practolol; Prenalterol; Primidolol; Procino-  
lol; Pronetolol; Propacetamol; Propranolol; Ractopamine; Ridazolol; Ronactolol; Soquinolol; Sotalol; TA-2005; Talinolol; Tazolol; Teoprolol; Tertatolol; Terthianolol; Tienoxolol; Tilisolol; Timolol; Tiprenolol; Tolamolol; Toliprolol; 15 Tribendilol; Trigevolol; Xamoterol; Xibenolol; Y-12541; ZAMI-1305.

#### Adrenergika Agonisten

[0031] Betanidine; Bretylium Tosilate; Cromanidine; Debrisoquine; Ethomoxane; Guabenxan; Guanabenz; Guancine; Guanadrel; Guanazodine; Guancidine; Guanclofine; Guanethidine; Guanfacine; Guanisoquine; Guanochlor; Guanoctine; Guanoxabenz; Guanoxan; Guanoxyfen; Olmidine; 20 Piperoxan; Pyroxamidine; Solyptertine; Spiriptine.

#### Alpha1-Antagonisten

[0032] Abanoquil; Adozelesin; Alfuzosin; Amosulalol; Benoxathian; Bunazosin; CI-926; DL-017; Dapiprazole; Dihydroergotamine Mesilate; Doxazosin; Eugenodilol; Fenspiride; GI-231818; GYKI-12743; GYKI-16084; Indoramine; Metazosin; MK-912; Monatepil; Naftopidil; Neldazosin; Nesapidil; Nicergoline; Pelanserin; Peradoxime; Peraquinsine; Peratizole; Perbufylline; Phendioxan; Phenoxybenzamine; Phentolamine; Podilfen; Prazosin; Quinazosin; RS-97078; Proroxane; Sertindole; SGB-1534; SL-89.0591; 40 [0033] Tamsulosin; Tedisamil; Terazosin; Tibalosin; Tio-  
dazosin; Tolazoline; Trimazosin; Upidosin; Urapidil; Yohimbine; Zolertine.

#### ACE-Hemmer

[0034] Alacepril; Benazepril; Benazeprilat; BMS-189921; BRL-36378; Captopril; Ceronapril; CGS-13928C; Cilazapril; Cilazaprilat; Dehydrocaptopril; Delapril; Enalapril; Enalaprilat; EU-4867; EXP-7711; Fasidotril; Fosinopril; Fosinoprilat; Idrapril; Imidapril; Imidaprilat; Indolapril; Libenzapril; Lisinopril; Mixanpril; Moexipril; Moexiprilat; Moveltipril; Omapatrilat; Orbutopril; Pentopril; Perindopril; Perindoprilat; Pivopril; Quinapril; Quinaprilat; Ramipril; Rentiapril; Sampatrilat; SCH-54470; Spirapril; Spiraprilat; Temocapril; Temocaprilat; Teprotide; Trandolapril; Trandolaprilat; Uibapril; Uibaprilat; Z-13752A; Zabcipril; Zofenopril; Zofenoprilat.

#### Renin-Antagonisten

[0035] CGP-38560; Ciprokiren; CP-108671; Enalkiren; Es-6864; FK-906; Remikiren; Terlakiren; Zankiren.

[0036] Arofylline; Atizoram, AWD-12-281 (N-(3,5-Dichloro-4-pyridinyl)-2-[1-(4-fluorobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoacetamide); BAY-19-8004 (Ethanesulfonic acid 2-(2,4-dichlorophenylcarbonyl)-3-ureidobenzofuran-6-yl ester); Benafentrine; CDC-801 ( $\beta$ -[3-(Cyclopentyl-4-methoxyphenyl)-1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindole-2-propanamide]; CI-1018; Cilomilast (Cis-[4-cyano-4-(3-cyclopentyl-4-methoxyphenyl)cyclohexane-1-carboxylic acid]; Cilostazol; Cipamfylline (8-Amino-1,3-bis(cyclopropylmethyl)xanthine); D-4396; Darbufelone; Denbufylline; ER-21355; Filaminast; Ibudilast; Indolidan; Laprafylline; Lixazinone; Nitraquazone; NM-702; Olprinone; ORG-20241 (4-(3,4-dimethoxyphenyl)-N2-hydroxythiazole-2-carboxamide); Piclamilast; Pumafentrine ((-)-Cis-9-ethoxy-8-methoxy-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydro-6-(4-diisopropylaminocarbonylphenyl)benzo[c][1,6]-naphthyridin); Quazinone; RO-15-2041; Roflumilast (3-(Cyclopropylmethoxy)-N-(3,5-dichloro-4-pyridyl)-4-(difluoromethoxy)-benzamid); Rolipram; SH-636; Tibenelast (5,6-Diethoxybenzo[b]thiophene-2-carboxylic acid); Tolafentrine; Trequinsin; V-11294A (3-[[3-(Cyclopentyl-4-methoxyphenyl)methyl]-N-ethyl-8-(1-methylethyl)-3H-purin-6-amine]; YM-58997 (4-(3-Bromophenyl)-1-ethyl-7-methyl-1,8-naphthyridin-2(1H)-one); YM-976 (4-(3-Chlorophenyl)-1,7-diethylpyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-one); Zardaverine.

#### Weitere Antiallergika zur Asthmabehandlung

[0037] Ablukast; Atreleuton; Bunaprolast; Cinalukast; Cromitrile; Cromolyn; FPL-55712; Iralukast; Isamoxole; Ketotifen; L-648051; Levoromakalim; Lodoxamide Ethyl; Lodoxamide Tromethamine; Montelukast; Oxarbazole; Piriprost; Pirolate; Pobilukast; Ritolukast; Sulu-kast; Tiaramide; Tibenelast; Tomelukast; Verlukast; Verofylline; Zafirlukast; Zileuton.

#### Weitere Antiallergika (z. B. Leukotrienantagonisten)

[0038] Acitazanolast; Acrivastine; Alinastine; Altoqualine; Amlexanox; Andolast; Astemizole; Ataquimast; Azatadine; Azelastine; Bamipine; Barmastine; Batebulast; BAY-X-1005; BAY-X-7195; Bepiastine; Bepotastine; BIL-284; Bilastine; Binizolast; Buclizine; Bunaprolast; Cabastine; Carebastine; Cetirizine; CI-959; Ciproxifan; Clemastine; CMI-977; Cromoglicic acid; Cromolyn Natrium; Dametralast; Desloratadine; Dimenhydrinate; Diphenhydramine; Doqualast; Dorastine; E-4704; Efelirizine; Emedastine; Enofelast; Enoxamast; Ebastine; Eclazolast; Epinastine; Fexofenadine; Flezelastine; HSR-609; KCA-757; Levocabastine; Levocetirizine; Linetastine; Loratadine; LY-293111; Mapinastine; Mequitamium Iodide; Mequitazin; Minocromil; Mizolastine; MK-886; Moxastine; Moxilubant; Nedocromil; Nedocromil Calcium; Nedocromil Natrium; Nivimedone; Noberastine; Norastemizole; Octastine; ONO-4057; Ontazolast; Oxatomide; Pemirolast; Pentigetide; Perastine; Piclopastine; Picumast; Pirquinazol; Poisonoak Extract; Probicromil; Proxicromil; Quazolast; Quifenadine; Quinolast; Raxofelast; Repirinast; REV-5901-A; Rocastine; Rupatadine; SKF-S-106203; Sequifenadine; Setastine; Sudexanox; Tagorizine; Talastine; Tazanolast; Tazafylline; Temelastine; Terfenadine; Tetrazolast; Texacromil; Thiazinamium Chloride; Tiacrilast; Tiprinast Meglumine; Tixanox; Tranilast; WY-50295; ZD-3523; Zepastine.

[0039] 1B-Bisamidine; Berythromycin; Bialamicol; Carbarsone; Chloroquine; Chloroquine; Clamoxyquin; Clotiquinol; Dehydroemetine; Difetarsone; Diloxanide; Emetine; Etofamide; Iodoquinol; Lachnumon; Liroidine; Paromomycin Sulfate; Pinafide; Quinfamide; Satranidazole; Stevaladil; Stirimazole; Symetine; Teclozan; Tetracycline; Tilbroquinol;

#### Antiandrogene

[0040] Abiraterone; Benorterone; Cioteronel; Cyproterone; Delanterone; Delmadinone; Drospirenone; Eptiostanol; Inocoterone; L-654066; Minamestane; Norgestimate; Osaterone; Oxendolone; Progesterone; Rosterelone; Topterone; Zanoterone.

#### Antianämika

[0041] Ancestim; Diciferron; Epoetin Alfa; Epoetin Beta; Epoetin Epsilon; Epoetin Gamma; Epoetin Omega; Ferrous Sulfate, FK-352; Folic Acid; Gleptoferron; Glutathione Monoisopropyl Ester; Leucovorin Calcium; Tucaresol; TYB-5220; Velaresol.

#### Anginatherapeutika

[0042] Alinidine; Amiodarone; Amlodipine Besylate; Amlodipine Maleate; Azaclozine; Barnidipine; Bertosamil; Betaxolol; Bertosamil; Bevantolol; Bimakalim; Butopropazine; Carvedilol; CD-832; CERM-11956; Cinepazet Maleate; Crobenetine; Cyclovirubuxine-D; Desocriptine; Diproteverine; Dopropidil; Elgodipine; EMD-57283; Eniporide; Ethacizine; Fantofarone; FK-409; Fleistolol; Flosatidil; Flosequinan; FR-46171; GP-1-468; GP-1-531; Hyperin; Ipramidil; Isosorbide Dinitrate; Ivabradine; KC-764; KRN-2391; KW-3635; Ligustizine; Linsidomine; Metoprolol Succinate; Mibefradil; Mildronate; Mivazerol; Molsidomine; Monatepil Maleate; Nafagrel; NK-341; OP-2000; Pirsidomine; Pivazide; Pranidipine; Primidolol; Ranolazine; SL-87.0495; ST-1324; Tedisamil; Tosifen; Vatanidipine; Verapamil; Y-27152; Zatebradine.

#### Antianxiolytika

[0043] Adatanserin; Alpidem; Binospirone Mesilate; Bretazenil; Glemanserin; Ipsapirone; Mirisetrone Maleate; Ocina-plon; Ondansetron; Panadiplon; Pancopride; Pazinaclone; Serazapine; Tandospirone Citrate; Zalospirone.

#### Antiarthritika

[0044] AI-200; Auranofin; Aurothioglucose; Cipemastat; Etanercept; Etebenecid; Interleukin-6; Leflunomide; Lenercept; Lobenzarit; Lodelaben; M-5010; Parecoxib; Rofecoxib; RS-130830; S-2474; TSA-234; Valdecocib.

#### Antiatherosklerotika

[0045] H-327/86; Mifobate; Lodazecar; Riboflavin Butyrate; Timefurone.

#### Bakteriostatika

[0046] Acedapsone; Acetosulfone Natrium; Alamecin; Alexidine; Amdinocillin; Amdinocillin Pivoxil; Amicycline; Amifloxacin; Amifloxacin Mesilate; Amikacin; Ami-

kacin Sulfate; Aminosalicilic acid; Aminosalicilate Natrium; Amoxicillin; Amphomycin; Ampicillin; Ampicillin Natrium; Apalcillin Natrium; Apramycin; Aspartocin; Astromicin Sulfate; Avilamycin; Avoparcin; Azithromycin; Azlocillin; Azlocillin Natrium; Bacampicillin Hydrochloride; Bacitracin; Bacitracin Methylenedisalicylate; Bacitracin Zinc; Bambermycins; Benzoylpas Calcium; Berythromycin; Betamycin Sulfate; Biapenem; Biniramycin; Biphenamine Hydrochloride; Bispyrithione Magsulfex; Butikacin; Butirosin Sulfate; Capreomycin Sulfate; Carbadox; Carbenicillin Disodium; Carbenicillin Indanyl Natrium; Carbenicillin Phenyl Natrium; Carbenicillin; Carumonam Natrium; Cefaclor; Cefadroxil; Cefamandole; Cefamandole Nafate; Cefamandole Natrium; Cefaparo; Cefatrizine; Cefazafur Natrium; Cefazolin; Cefazolin Natrium; Cefbuparazone; Cefdinir; Cefepime; Cefepime; Cefetecol; Cefixime; Cefmenoxime; Cefmetazole; Cefmetazole Natrium; Cefonicid Monosodium; Cefonicid Natrium; Cefoperazone Natrium; Ceforanide; Cefotaxime Natrium; Cefotetan; Cefotetan Disodium; Cefotiam; Cefoxitin; Cefoxitin Natrium; Cefpimizole; Cefpimizole Natrium; Cefpiramide; Cefpiramide Natrium; Cefpirome Sulfate; Cefpodoxime Proxetil; Cefprozil; Cefroxadine; Cefsulodin Natrium; Ceftazidime; Cefutibuten; Ceftizoxime Natrium; Ceftriaxone Natrium; Cefuroxime; Cefuroxime Axetil; Cefuroxime Pivoxetil; Cefuroxime Natrium; Cephacetrile Natrium; Cephalixin; Cephalixin; Cephaloglycin; Cephaloridine; Cephalothin Natrium; Cephapirin Natrium; Cephadrine; Cetocycline; Cefophenicol; Chloramphenicol; Chloramphenicol Palmitate; Chloramphenicol Pantothenate Complex; Chloramphenicol Natrium Succinate; Chlorhexidine Phosphanilate; Chloroxylenol; Chlortetracycline Bisulfate; Chlortetracycline; Cinoxacin; Ciprofloxacin; Ciprofloxacin; Ciprofloxacin; Clarithromycin; Clinafloxacin; Clindamycin; Clindamycin; Clindamycin Palmitate; Clindamycin Phosphate; Clofazimine; Cloxacillin Benzathine; Cloxacillin Natrium; Cloxyquin; Colistimethate Natrium; Colistin Sulfate; Coumermycin; Coumermycin Natrium; Cyclacillin; Cycloserine; Dalfopristin; Dapsone; Daptomycin; Demeclocycline; Demeclocycline; Demecycline; Denofungin; Diaveridine; Dicloxacillin; Dicloxacillin Natrium; Dihydrostreptomycin Sulfate; Dipyrithione; Dirithromycin; Doxycycline; Doxycycline Calcium; Doxycycline Fosfatex; Doxycycline Hyclate; Droxacillin Natrium; Enoxacin; Epicillin; Eptitetracycline; Erythromycin; Erythromycin Acistrate; Erythromycin Estolate; Erythromycin Ethylsuccinate; Erythromycin Gluceptate; Erythromycin Lactobionate; Erythromycin Propionate; Erythromycin Stearate; Ethambutol; Ethionamide; Fleroxacin; Floxacillin; Fludalanine; Flumequine; Fosfomycin; Fosfomycin Tromethamine; Fumoxycillin; Furazolidium Chloride; Furazolidium Tartrate; Fusidate Natrium; Fusidic Acid; Gentamicin Sulfate; Gloximonam; Gramicidin; Haloproglin; Hetacillin; Hetacillin; Hexedine; Ibafoxacin; Imipenem; Isoconazole; Isepamicin; Isoniazid; Josamycin; Kanamycin Sulfate; Kitasamycin; Levofuraltadone; Levopropylcillin; Lexithromycin; Lincomycin; Lincomycin; Lomefloxacin; Lomefloxacin; Lomefloxacin Mesilate; Loracarbef; Mafenide; Mecloocycline; Meclocycline Sulfosalicylate; Megalomicin Phosphate; Mequidox; Meropenem; Methacycline; Methacycline; Methenamine; Methenamine Hippurate; Methenamine Mandelate; Methicillin Natrium; Metioprime; Metronidazole; Metronidazole Phosphate; Mezlocillin; Mezlocillin Natrium; Minocycline; Minocycline; Mirincamycin; Monensin; Monensin Natrium; Nafcillin Natrium; Nalidixate Natrium; Nalidixic Acid; Nalainycin; Nebramycin; Neomycin Palmitate; Neomycin Sulfate; Neomycin Undecylate; Netilmicin Sulfate; Neutramycin; Nifuradene; Nifuraldezone; Nifuratel; Nifuratrone; Nifurdazil; Nifuri-

mid; Nifupirinol; Nifurquinazol; Nifurthiazole; Nitrocyline; Nitrofurantoin; Nitromide; Norfloxacin; Novobiocin Natrium; Ofloxacin; Onnetoprim; Oxacillin Natrium; Oximonam; Oximonam Natrium; Oxolinic Acid; Oxytetracycline; Oxytetracycline Calcium; Oxytetracycline; Paldimycin; Parachlorophenol; Paulomycin; Pefloxacin; Pefloxacin Mesilate; Penamecillin; Penicillin G Benzathine; Penicillin G; Penicillin G Procaine; Penicillin G Natrium; Penicillin V; Penicillin V Benzathine; Penicillin V Hydrabamine; Penicillin V; Pentizidone Natrium; Phenyl Aminosalicilate; Piperacillin Natrium; Pirbenicillin Natrium; Piridicillin Natrium; Pirlimycin; Pivampicillin; Pivampicillin Pamoate; Pivampicillin Probenate; Polymyxin B Sulfate; Porfiromycin; Propikacin; Pyrazinamide; Pyrithione Zinc; Quindecamine Acetate; Quinupristin; Racephenicol; Ramoplanin; Ranimycin; Relomycin; Repromycin; Rifabutin; Rifametan; Rifamexil; Rifamide; Rifampin; Rifapentine; Rifaximin; Rolitetracycline; Rolitetracycline Nitrate; Rosaramicin; Rosaramicin Butyrate; Rosaramicin Propionate; Rosaramicin Natrium Phosphate; Rosaramicin Stearate; Rosoxacin; Roxarsone; Roxithromycin; Sancycline; Sanfetrinem Natrium; Sarmoxycillin; Sarpicillin; Scopafungin; Sisomicin; Sisomicin Sulfate; Sparfloxacin; Spectinomycin; Spiramycin; Stallimycin; Steffimycin; Streptomycin Sulfate; Streptonicozid; Sulfabenz; Sulfabenzamide; Sulfacetamide; Sulfacetamide Natrium; Sulfacytine; Sulfadiazine; Sulfadiazine Natrium; Sulfadoxine; Sulfalene; Sulfamerazine; Sulfameter; Sulfamethazine; Sulfamethizole; Sulfamethoxazole; Sulfamonomethoxine; Sulfamoxole; Sulfanilate Zinc; Sulfanitrin; Sulfasalazine; Sulfasomizole; Sulfathiazole; Sulfazamet; Sulfisoxazole; Sulfisoxazole Acetyl; Sulfisoxazole Diolamine; Sulfomyxin; Sulopenem; Sultamricillin; Suncillin Natrium; Talampicillin; Teicoplanin; Temafloxacin; Temocillin; Tetracycline; Tetracycline Phosphate Complex; Tetroxoprim; Thiamphenicol; Thiphencillin; Ticarcillin Cresyl Natrium; Ticarcillin Disodium; Ticarcillin Monosodium; Tielatone; Tiodonium Chloride; Tobramycin; Tobramycin Sulfate; Tosufloxacin; Trimethoprim; Trimethoprim Sulfate; Trisulfapyrimidines; Troleandomycin; Trospectomycin Sulfate; Tyrothricin; Vancomycin; Vancomycin; Virginiamycin; Zorbamycin.

#### Anticholinergika

[0047] Alverine Citrate; Anisotropine Methylbromide; Atropine; Atropine Oxide; Atropine Sulfate; Belladonna; Benapryzine; Benzetimide; Benzilonium Bromide; Biperiden; Biperiden; Biperiden Lactate; Clidinium Bromide; Cyclopentolate; Dexetimide; Dicyclomine; Dihexyverine; Domazoline Fumarate; Elantrine; Elucaine; Ethybenztropine; Eucatropine; Glycopyrrolate; Heteronium Bromide; Homatropine Hydrobromide; Homatropine Methylbromide; Hyoscyamine; Hyoscyamine Hydrobromide; Hyoscyamine Sulfate; Isopropamide Iodide; Mepenzolate Bromide; Methylatropine Nitrate; Metoquinazine; Oxybutynin Chloride; Parapenzolate Bromide; Pentapiperium Methylsulfate; Phenacarbamide; Poldine Methylsulfate; Proglumide; Propanteline Bromide; Propenzolate; Scopolamine Hydrobromide; Tematropium Methylsulfate; Tiquinamide; Tofenacin; Toquinazine; Triampyzine Sulfate; Trihexyphenidyl; Tropicamide.

#### Antikoagulantien

[0048] Ancrod; Ardeparin Natrium; Bivalirudin; Bromindione; Dalteparin Natrium; Desirudin; Dicummarol; Heparin Calcium; Heparin Natrium; Lyapolate Natrium; Nafamostat Mesilate; Phenprocoumon; Tinzaparin Natrium; Warfarin

## Natrium.

## Anticonvulsiva

[0049] Albutoin; Ameltolide; Atolide; Buramate; Carbamazepine; Cinromide; Citenamide; Clonazepam; Cyheptamide; Dezinamide; Dimethadione; Divalproex Natrium; Eterobarb; Ethosuximide; Ethotoin; Flurazepam; Fluzinamide; Fosphenytoin Natrium; Gabapentin; Ilepimide; Lamorigine; Magnesium Sulfate; Mephenytoin; Mephobarbital; Methetoin; Methsuximide; Milacemide; Nabazenil; Namimidone; Nitrazepam; Phenacemide; Phenobarbital; Phenobarbital Natrium; Phensuximide; Phenytoin; Phenytoin Natrium; Primidone; Progabide; Ralitoline; Remacemide; Ropizine; Sabeluzole; Stiripentol; Sulthiame; Thiopental Natrium; Tiletamine; Topiramate; Trimethadione; Valproate Natrium; Valproic Acid; Vigabatrin; Zoniclezole; Zonisamide.

## Antidepressiva

[0050] Adatanserin; Adinazolam; Adinazolam Mesilate; Alaproclate; Aletamine; Amedalin; Amitriptyline; Amoxapine; Aptazapine Maleate; Azaloxan Fumarate; Azcypindole; Azipramine; Bipenamol; Bupropion; Butacetin; Butriptyline; Caroxazone; Cartazolate; Ciclazindol; Cidoxepin; Cllobamine Mesilate; Clodazon; Clomipramine; Cotinine Fumarate; Cyclindole; Cypenamine; Cyprolidol; Cyproximide; Daledalin Tosylate; Dapoxetine; Dazadol Maleate; Dazepinil; Desipramine; Dexamisole; Deximafen; Dibenze-pin; Dioxadol; Dothiepin; Doxepin; Duloxetine; Eclanamine Maleate; Encyprate; Etoperidone; Fantridone; Fehmetozole; Fenmetramide; Fezolamine Fumarate; Fluotracen; Fluoxetine; Fluoxetine; Fluparoxan; Gamfexine; Guanoxyfen Sulfate; Imafen; Imiloxan; Imipramine; Indeloxazine; Intriptyline; Iprindole; Isocarboxazid; Ketipramine Fumarate; Lofepamine; Lortalamine; Maprotiline; Maprotiline; Melitracen; Milacemide; Minaprine; Mirtazapine; Moclobemide; Modaline Sulfate; Napactadine; Napamezole; Nefazodone; Nisoxetine; Nitrafudam; Nomifensine Maleate; Nortriptyline; Octriptyline Phosphate; Opipramol; Oxaprotiline; Oxypertine; Paroxetine; Phenelzine Sulfate; Pirandamine; Pizotiline; Pridetine; Prolintane; Protriptyline; Quipazine Maleate; Rolicyprine; Seproxetine; Sertraline; Sibutramine; Sulpiride; Suritoxole; Tametraline; Tampramine Fumarate; Tandamine; Thiazesim; Thozalinone; Tomoxetine; Trazodone; Trebenzomine; Trimipramine; Trimipramine Maleate; Venlafaxine; Viloxazine; Zimeldine; Zometapine.

## Antidiabetika

[0051] Acetohexamide; Bimocloamol; BM-17.0249; Buroformin; Butoxamine; Carbutamide; Centpiperalone; Chlorpropamide; Clomoxir; Etoformin; Etomoxir; Fenbutamide; GI-262570; Gliamilide; Glibenclamide; Glibornuride; Glibutimine; Glicaramide; Glicetanile Natrium; Gliclazide; Glicondamide; Glidazamide; Gliflumide; Glimepiride; Glipalamide; Glipizide; Gliquidone; Glisamuride; Glisentide; Glisindamide; Glisolamide; Glisoxepide; Glucagon; Glyburide; Glybutiazol; Glybuzole; Glycocypramide; Glycyclamide; Glyhexamide; Glymidine Natrium; Glyoctamide; Glyparamide; Glypinamide; Glyprothiazol; Glysobuzole; Heptolamide; HMR-1964; Insulin; Insulin Argine; Insulin Aspart; Insulin Dalanat; Insulin Defalan; Insulin Detemir; Insulin Glargine; Insulin Human; Insulin Human, Isophane; Insulin Human Zinc; Insulin Human Zinc, Extended; Insulin, Isophane; Insulin Lispro; Insulin, Neutral; Insulin Zinc; Insulin Zinc, Extended; Insulin Zinc; Isaglidole; JTT-501;

JTT-608; Mebenformin; Metahexamide; Metformin; Methyl Palmoxirate; Metyrapone; Midaglizole; Mitiglinide; Nateglinide; NN-304; NVP-DPP-728; Palmoxirate Natrium; PNU-106817; Pramintide; Proinsulin Human; Seglitide Acetate; Tibeglisene; Tiformin; Tolazamide; Tolbutamide; Tolpyrramide.

## Aldose-Reduktase-Hemmer

[0052] AD-5467; Alrestatin; Ciglitazone; Darglitazone; Englitzazone Natrium; Epalrestat; Fidarestat; Imirestat; Linoglitazone; Linoglitazone; MCC-555; Minalrestat; NZ-314; Pioglitazone; Pirogliride; Ponalrestat; Sorbinil; Risarestat; Rosiglitazone; Tendamistat; Tolrestat; Troglitazone; Zena-restat; Zopolrestat.

## Alpha-Glucosidaschemmer

[0053] Acarbose; Camiglibose; Emiglitazone; Englitzazone; Miglitol; Moranoline; Voglibose.

## Antidiarrhoika

[0054] Rolgamidine, Diphenoxylate (Lomotil), Metronidazole (Flagyl), Methylprednisolone (Medrol), Sulfasalazine (Azulfidine).

## Antidiuretika

[0055] Argipressin Tannate; Desmopressin Acetate; Lypressin.

## Antidots

[0056] Dimercaprol; Edrophonium Chloride; Fomepizole; Leucovorin Calcium; Levoleucovorin Calcium; Methylene Blue; Protamine Sulfate.

## Antiemetika

[0057] Alosetron; Batanopride; Bemsetron; Benzquinamide; Chlorpromazine; Chlorpromazine; Clebopride; Cyclizine; Dimenhydrinate; Diphenidol; Diphenidol; Diphenidol Pamoate; Dolasetron Mesilate; Domperidone; Dronabinol; Fludorex; Flumeridone; Galdanetron; Granisetron; Granisetron; Lurosetron Mesilate; Meclizine; Metoclopramide; Metopimazine; Ondansetron; Pancopride; Prochlorperazine; Prochlorperazine Edisylate; Prochlorperazine Maleate; Promethazine; Thiethylperazine; Thiethylperazine Maleate; Thiethylperazine Maleate; Trimethobenzamide; Zacopride.

## Antiepileptika

[0058] Felbamate; Loreclezole; Tolgabide.

## Antiöstrogene (Nicht-Steroide)

[0059] Clomethetone; Delmadinone Acetate; Nafoxidine; Nitromifene Citrate; Raloxifene; Tamoxifen Citrate; Toremifene Citrate; Trioxifene Mesilate.

## Antifibrinolytika

[0060] Camostat; Nafamostat Mesilate.

## Fungistatika

[0061] Acrisorcin; Ambruticin; Amphotericin B; Azaco-



nazole; Azaserine; Basifungin; Bifonazole; Biphenamine; Bispyrithione Magsulfex; Butoconazole Nitrate; Calcium Undecylenate; Candicidin; Carbol-Fuchsin; Chlordantoin; Ciclopirox; Ciclopirox Olamine; Cilofungin; Ciconazole; Clotrimazole; Cuprimyxin; Denofungin; Dipyrithione; Doconazole; Econazole; Econazole Nitrate; Enilconazole; Ethonam Nitrate; Fenticonazole Nitrate; Filipin; Fluconazole; Flucytosine; Fungimycin; Griseofulvin; Hamycin; Isoconazole; Itraconazole; Kalafungin; Ketoconazole; Lomofing; Lydimycin; Mepartricin; Miconazole; Miconazole Nitrate; Monensin; Monensin Natrium; Naftifine; Neomycin Undecylenate; Nifuratel; Nifurmerone; Nitralamine; Nystatin; Octanoic Acid; Orconazole Nitrate; Oxiconazole Nitrate; Oxifungin; Parconazole; Partricin; Iodide; Proclonol; Pyrithione Zinc; Pyrrolnitrin; Rutamycin; Sanguinarium Chloride; Saperconazole; Scopafungin; Selenium Sulfide; Sinefungin; Sulconazole Nitrate; Terbinafine; Terconazole; Thiram; Ticaltone; Tioconazole; Tolciclate; Tolindate; Tolnaftate; Triacetin; Triafungin; Undecylenic Acid; Viridofulvin; Zinc Undecylenate; Zinoconazole.

#### Glaukomtherapeutika

[0062] Alprenoxime; Colforsin; Dapiprazole; Dipivefrin; Naboclate; Pilocarpine; Pimabine.

#### Antihistaminika

[0063] Acrivastine; Antazoline Phosphate; Astemizole; Azatadine Maleate; Barmastine; Bromodiphenhydramine; Brompheniramine Maleate; Carbinoxamine Maleate; Cetirizine; Chlorpheniramine Maleate; Chlorpheniramine Polistirex; Cinnarizine; Clemastine; Clemastine Fumarate; Cloiramine Acetate; Cycliramine Maleate; Cyclizine; Cyproheptadine; Dexbrompheniramine Maleate; Dextchlorpheniramine Maleate; Dimethindene Maleate; Diphenhydramine Citrate; Diphenhydramine; Dorastine; Doxylamine Succinate; Ebastine; Levocabastine; Loratadine; Mianserin; Noberastine; Orphenadrine Citrate; Pyrabrom; Pyrilamine Maleate; Pyroxamine Maleate; Rocastine; Rotoxamine; Tazifylline; Temelastine; Terfenadine; Tripeleennamine Citrate; Tripeleennamine; Tripolidine; Zolamine.

#### Lipidsenker

[0064] Cholestyramine Resin; Clofibrate; Colestipol; Crilvastatin; Dalvastatin; Dextrothyroxine Natrium; Fluvastatin Natrium; Gemfibrozil; Lecimibide; Lovastatin; Niacin; Pravastatin Natrium; Probucol; Simvastatin; Tiqueside; Xenbucin; Acifran; Beloxamide; Bezafibrate; Boxidine; Butoxamine; Cetaben Natrium; Ciprofibrate; Gemcadiol; Halofenate; Lifibrate; Meglutol; Nafenopin; Pimetine; Theofibrate; Tibric Acid; Treloxinate.

#### Antihypertensiva

[0065] Alfuzosin; Alipamide; Althiazide; Amiquinsin; Amlodipine Besylate; Amlodipine Maleate; Anaritide Acetate; Atiprosin Maleate; Belfosdil; Bemitrachine; Bendacalol Mesilate; Bendroflumethiazide; Benzthiazide; Betaxolol; Bethanidine Sulfate; Bevantolol; Biclodil; Bisoprolol; Bisoprolol Fumarate; Bucindolol; Bupicomide; Butthiazide; Candoxatril; Candoxatrilat; Captopril; Carvedilol; Ceronapril; Chlorothiazide Natrium; Cicletanine; Cilazapril; Clonidine; Clonidine; Clopamide; Cyclopenthiazide; Cyclothiazide; Darodipine; Debrisoquin Sulfate; Delapril; Diapamide; Diazoxide; Dilevalol; Diltiazem Maleate; Ditekiren; Doxazosin Mesilate; Ecadotril; Enalapril Maleate; Enalaprilat; Enalki-

ren; Endralazine Mesilate; Epithiazide; Eprosartan; Eprosartan Mesilate; Fenoldopam Mesilate; Flavodilol Maleate; Flordipine; Flosequinan; Fosinopril Natrium; Fosinoprilat; Guanabenz; Guanabenz Acetate; Guanacine Sulfate; Guanadrel Sulfate; Guancydine; Guanethidine Monosulfate; Guanethidine Sulfate; Guanfacine; Guanisoquin Sulfate; Guanochlor Sulfate; Guanoctine; Guanoxaben; Guanoxan Sulfate; Guanoxyfen Sulfate; Hydralazine; Hydralazine Polistirex; Hydroflumethiazide; Indacrinone; Indapamide; Indolapril; Indoramin; Indoramin; Indorenate; Lacidipine; Leniquinsin; Levoromakalim; Lisinopril; Lofexidine; Losartan; Losulazine; Mebutamate; Mecamylamine; Medroxalol; Medroxalol; Methalthiazide; Methyclothiazide; Methyl-dopa; Methyl-dopate; Metipranolol; Metolazone; Metoprolol Fumarate; Metoprolol Succinate; Metyrosine; Minoxidil; Monatepil Maleate; Muzolimine; Nebivolol; Nitrendipine; Ofornine; Pargyline; Pazoxide; Pelanserin; Perindopril Erbumine; Phenoxybenzamine; Pinacidil; Pivopril; Polythiazide; Prazosin; Primidolol; Prizidilol; Quinapril; Quinaprilat; Quinazolin; Quinelorane; Quinpirole; Quinuclidium Bromide; Ramipril; Rauwolfia Serpentina; Reserpine; Sapisartan; Saralasin Acetate; Natrium Nitroprusside; Sulfinalol; Tasosartan; Teludipine; Temocapril; Terazosin; Terlakiren; Tiamenidine; Tiamenidine; Ticrynafen; Tinabitol; Tiodazosin; Tipentosin; Trichlormethiazide; Trimazosin; Trimethaphan Camsylate; Trimoxamine; Tripamide; Xipamide; Zankiren; Zofenoprilat Arginine.

#### Antihypotensiva

[0066] Ciclafrine; Midodrine.

#### Antiphlogistika

[0067] Alclofenac; Alclometasone Dipropionate; Algestone Acetonide; Alpha Amylase; Amcinafal; Amcinafide; Amfenac Natrium; Amiprilose; Anakinra; Anilolac; Anitrazafen; Apazone; Balsalazide Disodium; Bendazac; Benoxaprofen; Benzylamine; Bromelains; Broperamole; Budesonide; Carprofen; Cycloprofen; Cintazone; Cliprofen; Clobetasol Propionate; Clobetasone Butyrate; Clopirac; Cloticasone Propionate; Cormetasone Acetate; Cortodoxone; Deflazacort; Desonide; Desoximetasone; Dexamethasone Dipropionate; Diclofenac; Diclofenac Natrium; Diflorasone Diacetate; Diflumidone Natrium; Diflunisal; Difluprednate; Diflalone; Dimethyl Sulfoxide; Drocinnolide; Endrysone; Enlimomab; Enolicam Natrium; Epirizole; Etodolac; Etofenamate; Felbinac; Fenamole; Fenbufen; Fenclofenac; Fencloz; Fendosal; Fenpipalone; Fentiazac; Flazalone; Fluzacort; Flufenamic Acid; Flumizole; Flunisolide Acetate; Flunixin; Flunixin Meglumine; Fluocortin Butyl; Fluorometholone Acetate; Fluquazone; Flurbiprofen; Fluretofen; Fluticasone Propionate; Furaprofen; Furobufen; Halcinonide; Halobetasol Propionate; Halopredone Acetate; Ibufenac; Ibuprofen; Ibuprofen Aluminum; Ibuprofen Piconol; Ilonidap; Indomethacin; Indomethacin Natrium; Indoprofen; Indoxole; Intrazole; Isoflupredone Acetate; Isoxepac; Isoxicam; Ketoprofen; Lofemizole; Lornoxicam; Lonazolac; Loteprednol Etabonate; Meclofenamate Natrium; Meclofenamic Acid; Meclorisone Dibutyrate; Mefenamic Acid; Mesalamine; Meseclazone; Methylprednisolone Suleptanate; Momiflumate; Nabumetone; Naproxen; Naproxen Natrium; Naproxol; Nimazone; Olsalazine Natrium; Orgotein; Orpaxoxin; Oxaprozin; Oxyphenbutazone; Paranyline; Pentosan Polysulfate Natrium; Phenbutazone Natrium Glycerate; Pirfenidone; Piroxicam; Piroxicam Cinnamate; Piroxicam Olamine; Pirprofen; Prednazate; Prifelone; Prodolic Acid; Proquazone; Proxazole; Proxazole Citrate; Rimexolone; Roma-

zarit; Salcolex; Salnacedin; Salsalate; Sanguinarium Chloride; Seclazone; Sermetacin; Sudoxicam; Sulindac; Suprofen; Talmetacin; Talniflumate; Talosalate; Tebufelone; Tenidap; Tenidap Natrium; Tenoxicam; Tesicam; Tesimide; Tetrydamine; Tiopinac; Tixocortol Pivalate; Tolmetin; Tolmetin Natrium; Triclonide; Triflumidate; Zidometacin; Zomepirac Natrium.

#### Malariatherapeutika

[0068] Acedapson; Amodiaquine; Amquinate; Arteflene; Chloroquine; Chloroquine; Chloroquine Phosphate; Cycloguanil Pamoate; Epiroline Phosphate; Halofantrine; Hydroxychloroquine Sulfate; Mefloquine; Menotone; Mircamycin; Primaquine Phosphate; Pyrimethamine; Quinine Sulfate; Tebuquine.

#### Mikrobiozide

[0069] Aztreonam; Chlorhexidine Gluconate; Imidurea; Lycetamine; Nibroxane; Pirazmonam Natrium; Propionic Acid; Pyriithione Natrium; Sanguinarium Chloride; Tigemonam Dicholine.

#### Migränemittel

[0070] Almotriptan; Alniditan; Avitriptan; Azasetron; Azatadine; Bemsetron; BIBN-4096BS; BMS-181885; Bromocriptine; Doiasetron; Donitriptan; Ebalzotan; Eletripan; Ergotamine; Frovatriptan; Iprazochrome; IS-159; Lisuride; Lomerizine; LY-334370; LY-53857; Metergoline; Metergotamine; Methysergide; Naratriptan; ORG-GC-94; Oxtorone; Pipethiadene; Pizotifen; Propisergide; Rizatriptan; Sergolexole; Sumatriptan; Tropanserine; Tropoxin; UK-116044; Valofane; Zatosetron; Zolmitriptan.

#### Wirkstoffe gegen Seekrankheit und Erbrechen

[0071] Buclicazine; Cyclizine Lactate; Naboctate.

#### Zytostatika

[0072] Acivicin; Aclarubicin; Acodazole; Acridine; Adozelesin; Aldesleukin; Altretamine; Ambomycin; Ametantrone Acetate; Aminoglutethimide; Amsacrine; Anastrozole; Anthramycin; Asparaginase; Asperlin; Azacitidine; Azetepa; Azotomycin; Batimastat; Benzodepa; Bicalutamide; Bisantrene; Bisnafide DiMesilate; Bizelesin; Bleomycin Sulfate; Brequinar Natrium; Bropiramine; Busulfan; Cactinomycin; Calusterone; Caracemide; Carbetimer; Carboplatin; Carmustine; Carubicin; Carzelesin; Cedefingol; Chlorambucil; Cirolemycin; Cisplatin; Cladribine; Crisnatol Mesilate; Cyclophosphamide; Cytarabine; Dacarbazine; Dactinomycin; Daunorubicin; Decitabine; Dexormaplatin; Dezaguanine; Dezaguanine Mesilate; Diaziquone; Docetaxel; Doxorubicin; Doxorubicin; Droloxifene; Droloxifene Citrate; Dromostanolone Propionate; Duazomycin; Edatrexate; Eflomithine; Elsamitracin; Enloplatin; Enpromate; Epiropidine; Epirubicin; Erbulozole; Esorubicin; Estramustine; Estramustine Phosphate Natrium; Etanidazole; Ethiodized Oil I 131; Etoposide; Etoposide Phosphate; Etoprine; Fadrozole; Fazarabine; Fenretinide; Floxuridine; Fludarabine Phosphate; Fluorouracil; Fluorocitabine; Fosquidone; Fostriecin Natrium; Gemcitabine; Gemcitabine; Gold Au 198; Hydroxyurea; Idarubicin; Ifosfamide; Ilmofofene; Interferon Alfa-2a; Interferon Alfa-2b; Interferon Alfa-n1; Interferon Alfa-n3; Interferon Beta-1a; Interferon Gamma-1b; Iproplatin; Irinotecan; Lanreotide Acetate; Letrozole; Leu-

prolide Acetate; Liarozole; Lometrexol Natrium; Lomustine; Losoxantrone; Masoprocol; Maytansine; Mechlorethamine; Megestrol Acetate; Melengestrol Acetate; Melphalan; Menogaril; Mercaptopurine; Methotrexate; Methotrexate Natrium; Metoprine; Meturedpa; Mitindomide; Mitocarcin; Mitocromin; Mitogillin; Mitomalcin; Mitomycin; Mitosper; Mitotane; Mitoxantrone; Mycophenolic Acid; Nocodazole; Nogalamycin; Ormaplatin; Oxisuran; Paclitaxel; Pegaspargase; Peliomycin; Pentamustine; Peplomycin Sulfate; Perfosfamide; Pipobroman; Pipsulfan; Piroxantrone; Plicamycin; Plomestane; Porfimer Natrium; Porfiro-mycin; Prednimustine; Procarbazine; Puromycin; Puromycin; Pyrazofurin; Riboprine; Rogletimide; Safmgol; Safingol; Semustine; Simtrazene; Sparfosate Natrium; Sparsomycin; Spirogermanium; Spiromustine; Spiroplatin; Streptonigrin; Streptozocin; Strontium Chloride Sr 89; Sulofenur; Talisomycin; Taxane; Taxoid; Tecogalan Natrium; Tegafur; Teloxantrone; Temoporfin; Teniposide; Teroxirone; Testolactone; Thiamiprine; Thioguanine; Thiotepa; Tiazofurin; Tirapazamine; Topotecan; Toremifene Citrate; Trestolone Acetate; Triciribine Phosphate; Trimetrexate; Trimetrexate Glucuronate; Triptorelin; Tubulazole; Uracil Mustard; Uredpa; Vapreotide; Verteporfin; Vinblastine Sulfate; Vincristine Sulfate; Vindesine; Vindesine Sulfate; Vinepidine Sulfate; Vinglycin Sulfate; Vinclozine Sulfate; Vinorelbine Tartrate; Vinrosidine Sulfate; Vinzolidine Sulfate; Vorozole; Ziniplatin; Zinostatin; Zorubicin.

#### Wirkstoff für die Kombinationstherapie mit Zytostatika

[0073] Imipramine und Desipramine.

#### Antiparkinson-Mittel

[0074] Benztropine Mesilate; Biperiden; Biperiden; Biperiden Lactate; Carmantadine; Ciladopa; Dopamantine; Ethopropazine; Lazabemide; Levodopa; Lometraline; Mofegiline; Naxagolide; Pareptide Sulfate; Procyclidine; Quineto-rane; Ropinirole; Selegiline; Tolcapone; Trihexyphenidyl. Antiperistaltic; Difenoximide; Difenoxin; Diphenoxylate; Fluperamide; Lidamidine; Loperamide; Malethamer; Nufeno-xole; Paregoric.

#### Antiproliferative Wirkstoffe

[0075] Piritrexim Isethionate.

#### Antiprotozoen Wirkstoffe

[0076] Amodiaquine; Azanidazole; Bamnidazole; Carnidazole; Chlortetracycline Bisulfate; Chlortetracycline; Flubendazole; Flunidazole; Halofuginone Hydrobromide; Imidocarb; Iprnidazole; Metronidazole; Misonidazole; Moxnidazole; Nitarone; Partricin; Puromycin; Puromycin; Ronidazole; Sulnidazole; Tinidazole.

#### Wirkstoffe zur Behandlung des Pruritus

[0077] Cyproheptadine; Methdilazine; Methdilazine; Trimiprazine Tartrate.

#### Psoriasis Wirkstoffe

[0078] Acitretin; Anthralin; Azaribine; Calcipotriene; Cycloheximide; Enazadrem Phosphate; Etretnate; Liarozole Fumarate; Lonapalene; Tepoxalin.

## Neuroleptika

[0079] Acetphenazine Maleate; Alentemol Hydrobromide; Alpertine; Azaperone; Batelapine Maleate; Benperidol; Benzindopyrine; Brofbxine; Bromperidol; Bromperidol Decanoate; Butaclamol; Butaperazine; Butaperazine Maleate; Carphenazine Maleate; Carvotroline; Chlorpromazine; Chlorpromazine; Chlorprothixene; Cinperene; Cintramide; Clomacran Phosphate; Clopenthixol; Clopimozide; Clopipazan Mesilate; Cloroperone; Clothiapine; Clothixamide Maleate; Clozapine; Cyclophenazine; Droperidol; Etazolate; Fenimide; Flucindole; Flumezapine; Fluphenazine Decanoate; Fluphenazine Enanthate; Fluphenazine; Fluspirone; Fluspirilene; Flutroline; Gevotroline; Halopemide; Haloperidol; Haloperidol Decanoate; Iloperidone; Imidoline; Lenperone; Mazapertine Succinate; Mesoridazine; Mesoridazine Besylate; Metiapine; Milenperone; Milipertine; Molindone; Naranol; Neflumozide; Ocaperidone; Olanzapine; Oxipromide; Penfluridol; Pentiapine Maleate; Perphenazine; Pimozide; Pinoxepin; Pipamperone; Piperacetazine; Pipotiazine Palmitate; Piquindone; Prochlorperazine Edisylate; Prochlorperazine Maleate; Promazine; Remoxipride; Remoxipride; Rimcazole; Seperidol; Sertindole; Setoperone; Spiperone; Thioridazine; Thioridazine; Thiothixene; Thiothixene; Tioperidone; Tiospirone; Trifluoperazine; Trifluoperidol; Triflupromazine; Triflupromazine; Ziprasidone.

## Antirheumatika

[0080] Auranofin; Aurothioglucose; Bindarit; Lobenzarit Natrium; Phenylbutazone; Pirazolac; Prinomide Tromethamine; Seprilose.

## Antischistosomizide

[0081] Becanthon; Hycanthon; Lucanthon; Niridazole; Oxamniquine; Pararosanine Pamoate; Teroxalene.

## Wirkstoffe zur Behandlung der Seborrhoe

[0082] Chloroxine; Piroctone; Piroctone Olamine; Resorcinol Monoacetate.

## Antispasmodika

[0083] Stilonium Iodide; Tizanidine.

## Antithrombotika

[0084] Argatroban; Anagrelide; Bivalirudin; Dalteparin Natrium; Domitroban; Daltroban; Danaparoid Natrium; Daxibenz; E-3040; Efgatran Sulfate; Enoxaparin Natrium; Ifetroban; Ifetroban Natrium; KW-3635; LCB-2853; Lintoban; Mipitroban; NM-702; Picotamide; Ramatroban; Ridogrel; S-1452; Samixogrel; Seratroclast; Sulotroban; Terbogrel; Tinzaparin Natrium; Trifenagrel.

## Antitussiva

[0085] Benproperine; Benzonatate; Bibenzonium Bromide; Bromhexine; Butamirate Citrate; Butetamate; Clobutinol; Chlofedanol; Codeine; Codeine Polistirex; Codoxime; Dextromethorphan; Dextromethorphan Polistirex; Dihydrocodeine; Dimethoxanate; Dropropizine; Drotebanol; Eprazinone; Ethyl Dibunate; Fedrilate; Guaiapate; Hydrocodone; Hydrocodone Polistirex; Iquindamine; Isoaminile; Levdropropizine; Levopropoxyphene Napsylate; Medazo-

mid; Meprotixol; Moguisteine; Morclofone; Nepinalone; Noscapine; Pernerid Nitrate; Pentoxifyverine; Pholcodine; Picoperine; Pipazetate; Prenoxdiazine; Promolate; Saredutant; Natrium Dibunate; Suxemerid Sulfate; Thebacon; Tiopepidine; Vadocaine; Zipeprol.

## Ulkuetherapeutika

## Histamin-H2-Antagonisten

[0086] BL-6271; BL-6341A; BMY-25368; BRL-28390; Cimetidine; Dalcotidine; Donetidine; Ebrotidine; Etintidine; Famotidine; ICI-162846; Icotidine; IGN-2098; Isotiquimide; Lafutidine; Lamidine; Lavoltidine; Lupitidine; Mifentidine; Niperotidine; Nizatidine; Osutidine; Oxmetidine; Pibutidine; Pifautidine; Ramixotidine; Ranitidine; Ranitidine Bismuth Citrate; Ranitidine Nitrate; Roxatidine; Sufotidine; TAS; Tiotidine; Venitidine; WHR-2348; YM-14471; Zaltidine; Zolantidine.

## Protonenpumpen-Hemmer

[0087] Disuprazole; Eesomeprazole; FPL-65372-XX; H-335/25; H-405/02; HN-11203; IY-81149; Lansoprazole; Leminoxprazole; Lucartamide; N-2220; NC-1300; Nepaprazole; Omeprazole; Pantoprazole; Pantoprazole Natrium; Pircartamide; Picoprazole; Pumaprazole; Rabeprazole; Saviprazole; SCH-28080; SKF-95-601; SKF-96067; SKF-97574; T-330; T-776; Tenatoprazole; Ufiprazole; YH-1885; YM-19020.

## Prostaglandine

[0088] Araprostil; Butaprost; Deprostil; Dimethyldinoprostone; Dimoxaprost; Enisoprost; Enprostil; Mexiprostil; Misoprostol; Nocloprost; Omoprostil; Oxoprostol; Remiprostol; Rioprostil; Rosaprostol; SC-30249; Spiriprostil; TEI-1226; Tiprostanide; Trimoprostil.

## Weitere Ulkuetherapeutika

[0089] Aceglutamide Aluminium; AD-1308; Benexate; Benzotript; Bepertidum Iodide; Bifemelane; BTM-1086; Cadexomer Iodine; Cetraxate; CF-19415; CHINOIN-127; Darenzepine; Deboxamet; Detrafate; DH-6615; Dosmalfate; Escabapide; Ecabet; Esaprazole; Espatropate; Gefarnate; Irsogladine; KW-5805; Lactalfate; Lozilurea; MAR-99; MCI-727; MDL-201034; Mezolidon; Molfarnate; Nolinium Bromide; Nuvenzepine; Octreotide; P-1100; Pifarine; Pirenzepine; Plaunotol; Polaprezinc; Rebamipide; RGH-2961; Rispenezepine; Rotraxate; Setipitiline; Siltenzepine; Sofalcone; Sucralfate; Sucrosofate; Sulglicotide; Telenzepine; Teniloxazine; Teprenone; Tiopropamine; Tolimidine; Triletide; Tritiozine; Troxipide; UH-AH-37; Zolenzepine; Zolimidine.

## Mittel zur Behandlung der Urolithiasis

[0090] Benzoessäure; Cysteamine; Cysteamine; Tricitates.

## Virustatika

[0091] Abacavir; Acemannan; Aciclovir; Adefovir; Alovudine; Alvircept Sudotox; Ateviridine; Amantadine; Arantoin; Arildone; Ateviridine; Avridine; BW-935-U83; Calanolide B; Cidofovir; Cipamfylline; Cytarabine; DAPD; Delavirdine; Desciclovir; Didanosine; Disoxaril; DPC-083;

Edoxudine; Efavirenz; Emivirine; Envirodene; Enviroxime; Famciclovir; Famotidine; Fiacitabine; Fialuridine; Fosarilate; Fosfarnet Natrium; Fosfonet Natrium; Ganciclovir; GW-420867X; Idoxuridine; Kethoxal; L-697661; Lamivudine; Lobucavir; Memotidine; Methisazone; Nevirapine; NSC-678323; Penciclovir; Pirodavir; Ribavirin; Rimantadine; S-1153; Saquinavir; Somantadine; Sorivudine; Statolon; Stavudine; Talviraline; Thiocetic Acid; Tilorone; Trifluridine; Troviridine; U-93923; Valaciclovir; Vidarabine; Vidarabine; Viroxime; Zalcitabine; Zidovudine; Ziniviroxime.

#### Wirkstoffe zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie

[0092] Alfuzosin; CEP-701; Doxazosin; Dutasteride; FK-143; GI-231818; GYKI-16084; Levormeloxifene; Pirfenidone; RS-97078; Tamsulosin; Sitoglusid.

#### Wirkstoffe zur Behandlung der Osteoporose

[0093] Alendronic Acid; Butedronic Acid; Clodronic Acid; EB-1053; Etidronic Acid; Ibandronic Acid; Incadronic Acid; Medronic Acid; Minodronic Acid; Neridronic Acid; Olpadronic Acid; Oxidronic Acid; Pamidronic Acid; Pridronic Acid; Ranelic Acid; Risedronic Acid; Tiludronic Acid; YM-529; Zoledronic Acid.

#### Carboanhydrase Hemmer

[0094] Acetazolamide; AL-4414A; Diclofenamide; Dorezolamide; Methazolamide; Sezolamide; Sulocarbilate.

#### Antiarrhythmika

[0095] Abanoquil; ACC-9164; Acecainide; Actisomide; Adenosine; Ajmaline; Alinidine; Almokalant; Alprafenone; Amafolone; Ambasilide; Amelotide; Amiodarone; Aprindine; Aprindine; Artilide; Asocainol; AWD-G-256; Azimilide; Benderizine; Benrixate; Benzodioxine; Berlafenone; Bertosamil; Bidisomide; Bisaramil; BRL-32042; Bucainide; Bucromarone; Bunaftine; Buquineran; Butobendine; Butopazine; Capobenic Acid; Carbizocaine; Carcinium Chloride; Cariporide; Carocainide; Cercainide; Cibenzoline; Cifenline; Ciprafamide; CL-284027; Clamikalant; Clofilium Phosphate; CV-6402; CVT-510; Cyclovirobuxine-D, D-230; Detajmium Bitartrate; Disobutamide; Dextotalol; Dioxadilol; Diprafenone; Disobutamide; Disopyramide; Dofetilide; Drobuline; Dronedarone; Droxicainide; E047/1; E-0747; E-4031; Edifolone; Emilium Tosilate; Emopamil; Encainide; Eproxindine; Erocainide; Ersentilide; Fepromide; Flecainide; Fluzoperide; Gallanilide; Glemanserin; Guafecainol; GYKI-23107; GYKI-38233; Heptacaine; Hydroxyfenone; Ibutilide; Indecainide; Ipazilide; Itrocainide; Ketocainol; L-702958; L-706000; Levosemotiadil; Lorajmine; Loracainide; Meobentine; Mexiletine; Milacainide; Modecainide; Moracizine; Moxaprine; Murocainide; Nibentan; Nicainoprol; Nipekalant; Nofecainide; Oxiramide; Palatrigine; Penticainide; Pentisomide; Pilsicainide; Pirmenol; Pirolazamide; Prajmalium Bitartrate; Pranolum Chloride; Prifuroline; Procainamide; Propafenone; Pyrinoline; Quinacainol; Quindonium Bromide; Quinidine; Recainam; Rilozarone; Risotilide; Ronipamil; Ropitoin; Sematilide; Sinomenine; Solpecainol; Sparteine; Stirocainide; Stobadine; SR-47063; Sulamserod; Suricainide; Tedisamil; Terikalant; Tiracizine; Tocainide; Tosifen; Transcainide; Trecetilide; Zocainone.

#### Kardiotonika

[0096] Acadesine; Acetyldigitoxin; Acetyldigoxin; Acrihellin; Actodigin; Adibendan; Amrinone; Amselamine; Arbutamine; Arpromidine; AWD-122-239; Bemoradan; Butcladesine; Butopamine; Carbazeran; Cariporide; Carperitide; Carsatrin; CGS-13928C; Cilobradine; CK-2130; CK-2289; Colforsin; CV-6402; Denopamine; Deslanoside; Dexrazoxane; Digitalis; Digitoxin; Digoxin; Dobutamine; Dobutamine; Docarpamine; Domipizone; Dopexamine; Doridosine; Doxaminol; DPI-201-106; Draflazine; Eniporide; Enoximone; ER-21355; Evodiamine; Falipamil; FK-664; Fosfructose; FR-113453; FR-46171; Gapromidine; Gitaloxin; Gitoformate; JP-1-468; GP-1-531; GP-668; Heptaminol; Higenamine; Ibopamine; Imazodan; Indolidan; Isamolant; Isomazole; Levacecarnine; Levobutamine; Levosimendan; Limaprost; Linsidomine; Lixazinone; MCI-154; Medorinone; Meproscillaridin; Meribendan; Metildigoxin; Mildronate; Milrinone; Mioflazine; Mixidine; MS-857; Nanterinone; Neraminol; NKH-477; Olprinone; OPC-18750; Otenzepad; Oxfenicine; Pelrinone; Pengitoxin; Pentritinol; Peruvosid; Pimobendan; Piroximone; Pirsidomine; Prinodan; Prisotinol; Propionylcarnitine; Proscillaridin; Buazinone; Buazodine; Buindonium Bromide; Ramnodigin; Revizinone; Saterinone; Siguzodan; Simendan; Sulmazole; Thevetosid; Toborinone; Ubidecarenone; Vesnarinone; VPA-985.

#### Choleretika

[0097] Alibendol; Azintamide; Boldine; Cicloxilic Acid; Cinametic Acid; Clanobutin; Dehydrocholic Acid; Dibuprol; Epomediol; Exipoben; Febuprol; Fencibutrol; Fenipentol; Hexacyprone; Hymecromone; Menbutone; Moquizon; Piprozolin; Prozapine; Sincalide; Tenylidone; Terbutrol; Tocamphyl; Trepibutone.

#### Cholinergika

[0098] Aceclidine; Bethanechol Chloride; Carbachol; Demecarium Bromide; Dexpanthenol; Echothiophate Iodide; Isoflurophate; Methacholine Chloride; Neostigmine Bromide; Neostigmine Methylsulfate; Physostigmine; Physostigmine Salicylate; Physostigmine Sulfate; Pilocarpine; Pilocarpine; Pilocarpine Nitrate; Pyridostigmine Bromide.

#### Cholinergische Agonisten

[0099] Xanomeline; Xanomeline Tartrate.

#### Cholinesterase Hemmer

[0100] Acetohydroxamic Acid; DMPS; Amiphenazole; Obidoxime Chloride; Pralidoxime Chloride; Pralidoxime Iodide; Pralidoxime Mesilate.

#### Kokkidiostatika

[0101] Aklomide; Amidapson; Amprolium; Arprinocid; Bitipazone; Buquinolate; Ciadox; Clazuril; Clopidol; Decoquinat; Diclazuril; Dinitolamide; Dinsed; Halofuginone; Letrazuril; Narasin; Nequinat; Nicarbazine; Nifursemizone; Ponazuril; Proquinolate; Robenidine; Semduramicin; Sulazuril; Sulfanitrin; Tiazuril; Tosulur.

#### Diuretika

[0102] Acetazolamide; Acetothiazide; Alipamide; Alti-

**[0112]** Diethylstilbestrol; Progesterone; 17-hydroxy pro-

gesterone; Medroxyprogesterone; Norgestrel; Norethynodrel; Estradiol; Megestrol (Megace); Norethindrone; Levonorgestrel; Ethynodiol; Ethinyl estradiol; Mestranol; Estrone; Equilin; 17-alpha-dihydroequilin; equilenin; 17 alpha dihydroequilenin; 17-alpha-estradiol; 17-beta-estradiol; Leuprolide (Iupron); Glucagon; Testolactone; Clomiphene; Human menopausal gonadotropins; Human chorionic gonadotropin; Urofollitropin; Bromocriptine; Gonadorelin; Luteinizing hormone releasing hormone and analogs; Gonadotropins; Danazol; Testosterone; Dehydroepiandrosterone; Androstenedione; Dihydroesterone; Relaxin; Oxytocin; Vasopressin; Folliculostatin; Follicle regulatory protein; Gonadotropins; Oocyte maturation inhibitor; Insulin growth factor; Follicle Stimulating Hormone; Luteinizing hormone; Tamoxifen; Corticorelin Ovine Triflutate; Cosyntropin; Metogest; Pituitary, Posterior; Seractide Acetate; Somalapor; Somatrem; Somatropin; Somenopor; Somidobove.

#### HMGC $\alpha$ Reduktaschemmer

[0113] Lovastatin (Mevacor); Simvastatin (Zocor); Pravastatin (Pravachol); Fluvastatin (Lescol).

#### Immunmodulatoren

[0114] Dimepranol Acedoben; Imiquimod; Interferon Beta-Ib; Lisofylline; Mycophenolate Mofetil; Prazatide Copper Acetate.

#### Immunregulatoren

[0115] Azarole; Fanetizole Mesilate; Frentizole; Oxamisol; Ristianol Phosphate; Thymopentin; Tilomisol.

#### Immunstimulantien

[0116] Loxoribine; Teceleukin.

#### Immunsuppressiva

[0117] Azathioprine; Azathioprine Natrium; Cyclosporine; Daltroban; Gusperimus Trihydrochloride; Sirolimus; Tacrolimus.

#### Wirkstoffe zur Behandlung von Impotenz

[0118] Abanoquil; Alprostadil; Amlodipine; BMS-193884; Delequamine; Doxazosin, E-4010; Glycerol Trinitrate; IC-351; Melanotan II; Minoxidil; Nitraquazone; Papaverine; Phenoxybenzamine; Prazosin; Quinelorane; Sildenafil; UK-114542; Urapidil; Vardenafil; VIP; Yohimbin;

#### LHRH-Antagonisten

[0119] Deslorelin; Goserelin; Histrelin; Lutrelin Acetate; Nafarelin Acetate.

#### Leberschutzmittel

[0120] Malotilate.

#### Luteolytika

[0121] Fenprostalene.

#### Cerebrotonika

[0122] Aloracetam; Alvimeline; Aniracetam; Apaxifyl-

line; Aptiganel; Azetirelin; Brovincamine; Cebacetam; Cevimeline; CI-844; CI-933; Demiracetam; Dimoxamine; Donepezil; Dupracetam; Edaravone; Ensaculin; Fasoracetam; FK-960; Gavestinel; Igmesine; Muracetam; IOS-11212; JTP-4819; KST-5410; Letepinin; Ligustizine; Linopirdine; MCI-225; Milameline; MKC-231; NDD-094; Nebracetam; Nicoracetam; Nizofenone; ONO-1603; OP-2507; OPC-14117; Oxiracetam; Pikamilone; Piracetam; Piraxelate; Pirglutargine; Pramiracetam; Pyritinol; Quilostigmine; Ribaminol; Rivastigmine; Rolziracetam; Sabcomeline; Sapropterin; SIB-1553A; Sibopirdine; Sipatrigine; SM-10888; SNK-882; SR-46559-A; Stacofylline; T-588; T-82; TAK-147; Talsaclidine; Taltirelin; Tamitinol; Tenilsetam; Vinconate; Vinpocetine; Xaliproduen; Xanomeline; YM-796; YM-900; Z-321; Zifrosilone.

#### Mukolytika

[0123] Acetylcysteine; Adamexine; Ambroxol; Bencesteine; Bromhexine; Brovanexine; Carbocysteine; Cartasteine; Cistinxine; Dacisteine; Danosteine; Dembrexine; Domiodol; Erdosteine; Erythromycin Salnacedin; Erythromycin Stinopate; Guaimesal; IDB-1031; Isalsteine; Letosteine; Mecysteine; Mesna; Midesteine; Moguisteine; Neltexine; Nesosteine; Omonasteine; Oxabrexine; Prenisteine; Salmisteine; Stepronin; Tasuldine; Taurosteine; Telmesteine; Tiopronin.

#### Mydriatika

[0124] Berefrine.

#### Neuroprotektiva

[0125] Dizocilpine Maleate.

#### NMDA-Antagonisten

[0126] ACPC; Aptiganel; BMV-14802; CGP-37849; CP-101606; Dizocilpine; EAA-090; Eliprodil; Felbamate; FPL-12495; Gavestinel; Harkoseride; HU-211; Ipenoxazone; L-695902; Lanicemine; Licostinel; Ligustizine; Midafotel; Milnacipran; Nebostinel; Remacemide; Selfotel; Seratodast; Spermidine; Spermine; UK-240255; ZD-9379.

#### Nicht-Hormonale Steroid-Derivate

[0127] Pregnenolone Succinate.

#### Oxytoxika

[0128] Carboprost; Carboprost Methyl; Carboprost Tromethamine; Dinoprost; Dinoprost Tromethamine; Dinoprostone; Ergonovine Maleate; Meteneprost; Methylergonovine Maleate; Oxytocin; Sparteine Sulfate.

#### Plasminogenaktivatoren

[0129] Alteplase; Urokinase.

#### PAF-Antagonisten

[0130] Lexipafant.

#### Aggregationshemmer

[0131] Acadesine; Beraprost; Beraprost Natrium; Ciprostone Calcium; Itazigrel; Lifarizine; Oxagrelate.

## Progesterine

[0132] Algestone Acetophenide; Amadinone Acetate; Anagestone Acetate; Chlormadinone Acetate; Cingestol; Clogestone Acetate; Clomegestone Acetate; Desogestrel; Dimethisterone; Dydrogesterone; Ethynone; Ethynodiol Diacetate; Etonogestrel; Flurogestone Acetate; Gestacalone; Gestodene; Gestonorone Caproate; Gestrinone; Haloprogestosterone; Hydroxyprogesterone Caproate; Levonorgestrel; Lynestrenol; Medrogestone; Medroxyprogesterone Acetate; Methynodiol Diacetate; Norethindrone; Norethindrone Acetate; Norethynodrel; Norgestimate; Norgestomet; Norgestrel; Oxogestone Phenpropionate; Progesterone; Quingestanol Acetate; Quingestrone; Tigestol.

## Prostata-Wachstumshemmer

[0133] Pentomone.

## Prothyrotropin

[0134] Protirelin.

## Psychotropika

[0135] Minaprine.

## Kalziumregulatoren

[0136] Alfalcidol; Calcifediol; Calcipotriol; Calcitonin; Calcitriol; Dihydrotachysterol; Doxercalciferol; Falecalcitriol; Lexacalcitol; Maxacalcitol; Secalciferol; Seocalcitol; Tacalcitol;

## Relaxantien

[0137] Adiphenine; Alcuronium Chloride; Aminophylline; Azumoiene Natrium; Baclofen; Benzocetamine; Carisoprodol; Chlorphenesin Carbamate; Chlorzoxazone; Cinflumide; Cinnamedrine; Clodanole; Cyclobenzaprine; Dantrolene; Dantrolene Natrium; Fenalamide; Fenyripol; Fetoxylate; Flavoxate; Fletazepam; Flumetramide; -Flurazepam; Hexafluorenium Bromide; Isomylamine; Lorbamate; Mebeverine; Mesuprine; Metaxalone; Methocarbamol; Methixene; Nafomine Malate; Nelezaprine Maleate; Papaverine; Pipoxolan; Quinctoline; Ritodrine; Ritodrine; Rolodine; Theophylline Natrium Glycinate; Thiphenamil; Xilobam.

## Scabicide

[0138] Amitraz; Crotamiton.

## Mittel zur Sklerosierung

[0139] Clobenoside; Ethanolamine Oleate; Morrhuat Natrium; Olamine; Tribenoside.

## Sedativa

[0140] Propiomazine.

## Hypnotika/Sedativa

[0141] Allobarbitol; Alonimid; Alprazolam; Amobarbital Natrium; Bentazepam; Brotizolam; Butabarbital; Butabarbital Natrium; Butalbital; Capuride; Carbocloral; Chloral Betaine; Chloral Hydrate; Chlordiazepoxide; Cloperidone;

Clorethate; Cyprazepam; Dexclamol; Diazepam; Dichloralphenazone; Estazolam; Ethchlorvynol; Etomidate; Fenobam; Flunitrazepam; Fosazepam; Glutethimide; Halazepam; Lormetazepam; Mecloqualone; Meprobamate; Methaqualone; Midaflur; Paraldehyde; Pentobarbital; Pentobarbital Natrium; Perlamine; Prazepam; Quazepam; Reclazepam; Roletamide; Secobarbital; Secobarbital Natrium; Suproclon; Thalidomide; Tracazolate; Trepipam Maleate; Triazolam; Tricetamide; Triclofos Natrium; Trimetozine; Uldazepam; Zaleplon; Zolazepam; Zolpidem Tartrate.

## Selektive Adenosin A1-Antagonisten

[0142] Apaxifylline

## Serotoninantagonisten

[0143] Altanserin Tartrate; Amesergide; Ketanserin; Ritanserin, Tropanserine

## Serotonininhibitoren

[0144] Cinanserine; Fenclonine; Fonazine Mesilate; Xylamidine Tosylate.

## Stimulantien

[0145] Amfonelic Acid; Amphetamine Sulfate; Ampyzine Sulfate; Arbutamine; Azabon; Caffeine; Ceruletide; Ceruletide Diethylamine; Cisapride; Dazopride Fumarate; Dextroamphetamine; Dextroamphetamine Sulfate; Difluanine; Dimetiline; Doxapram; Etryptamine Acetate; Ethamivan; Fenethylline; Flubanilate; Flurothyl; Histamine Phosphate; Indriline; Mefexamide; Methamphetamine Hydrochloride; Methylphenidate; Pemoline; Pyrovalerone; Xamoterol; Xamoterol Fumarate.

## Suppressiva

[0146] Amflutizole; Coxchicine; Tazofelone.

## Wirkstoffe zur Behandlung der symptomatischen Multiplen Sklerose

[0147] Fampridine.

## Synergistika

[0148] Proadifen.

## Thyroid Hormone

[0149] Levothyroxine Natrium; Liothyronine Natrium; Liotrix.

## Thyroid Inhibitoren

[0150] Methimazole; Propylthiouracil.

## Thyromimetika

[0151] Thyromedan.

## Tranquilizer

[0152] Bromazepam; Buspiron; Chlordiazepoxide; Clazepam; Clobazam; Clorazepate Dipotassium; Clorazepate Monopotassium; Demoxepam; Dexmedetomidine; Encipra-



zine; Gepirone; Hydroxyphenamate; Hydroxyzine; Hydroxyzine Pamoate; Ketazolam; Lorazepam; Lorazafone; Loxapine; Loxapine Succinate; Medazepam; Nabilone; Nisobamate; Oxazepam; Pentabamate; Pirenperone; Ripazepam; Rolipram; Sulazepam; Taciamine; Temazepam; Trifluobazam; Tybamate; Valnoctamide.

Mittel zur Behandlung der zerebralen Ischämie

[0153] Dextrophan.

Mittel zur Behandlung von Paget's Erkrankungen

[0154] Tiludronate Disodium.

Uricosurika

[0155] Benzbromarone; Irtamazole; Probenecid; Sulfinpyrazone.

Vasokonstriktoren

[0156] Adrenalone; Amidefrine Mesilate; Angiotensin Amide; Cafaminol; Cilutazolin; Clonazoline; Corbadrine; Domazoline; Epinephrine; Epinephryl Borate; Fenoxazoline; Indanazoline; Mephentermine; Methysergide; Metizoline; Metrafazoline; Naphazoline; Nemazoline; Oxedrine; Oxymetazoline; Phenamazoline; Phenylephrine; Phenylpropanolamine Polistirex; Tefazoline; Tetryzoline; Tinazoline; Tramazoline; Xylometazoline.

Vasodilatoren

[0157] Alprostadil; Azaclozine; Bamethan Sulfate; Bepidil; Buterizine; Cetiedil Citrate; Chromonar; Clonitrate; Diltiazem; Dipyridamole; Droprenilamine; Erythrityl Tetranitrate; Felodipine; Flunarizine; Fostedil; Hexobendine; Inositol Niacinate; Iproxamine; Isosorbide Dinitrate; Isosorbide Mononitrate; Isoxsuprine; Lidoflazine; Mefenidil; Mefenidil Fumarate; Mibefradil Dihydrochloride; Mioflazine; Mixidine; Nafronyl Oxalate; Nicardipine; Nicergoline; Nicorandil; Nicotiny Alcohol; Nifedipine; Nimodipine; Nisoldipine; Oxfenicine; Oxprenolol; Pentaerythritol Tetranitrate; Pentoxifylline; Pentrinitrol; Perhexiline Maleate; Pindolol; Pirsidomine; Prenylamine; Propatyl Nitrate; Suloctidil; Terodiline; Tipropidil; Tolazoline; Xanthinol Niacinate.

Wirkstoffe für die Wundheilung

[0158] Ersofermin.

Xanthinoxidase-Hemmer

[0159] Allopurinol; Oxypurinol

[0160] In einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung handelt es sich bei dem Wirkstoff um PDE (Phosphodiesterase)-Hemmer, besonders bevorzugt um PDE 4-Hemmer, insbesondere um N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxy-benzamid (INN: Roflumilast). Die Herstellung von N-(3,5-Dichlorpyrid-4-yl)-3-cyclopropylmethoxy-4-difluormethoxy-benzamid, dessen pharmakologisch verträglichen Salzen und dessen N-Oxid sowie die Verwendung dieser Verbindungen als Phosphodiesterase (PDE) 4-Hemmer ist in der internationalen Anmeldung WO 95/01338 beschrieben. In einer anderen bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung handelt es sich bei dem Wirkstoff um einen Phosphodiesterase (PDE) 3/4-Hemmer, insbesondere um (-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-diisopro-

pylaminocarbonylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin (INN: Pumafentrine). Die Herstellung von (-)-cis-9-Ethoxy-8-methoxy-6-(4-diisopropylaminocarbonylphenyl)-2-methyl-1,2,3,4,4a,10b-hexahydrobenzo[c][1,6]naphthyridin und dessen pharmakologisch verträglichen Salzen sowie die Verwendung dieser Verbindung als Phosphodiesterase (PDE) 3/4-Hemmer ist in der internationalen Anmeldung WO 98/21208 beschrieben.

[0161] Die erfindungsgemäße Matrix eignet sich auch in hervorragender Weise als Darreichungsform für Wirkstoffe aus der Substanzklasse der sogenannten reversiblen  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase-Hemmer, die auch als reversible Protonenpumpenhemmer oder APAs ("Acid Pump Antagonists") bezeichnet werden. Reversible Protonenpumpenhemmer bzw. APAs sind beispielsweise offenbart in den Patentdokumenten DE-OS 39 17 232, EP-A-0399267, EP-A-0387821, JP-A-3031280, JP-A-2270873, EP-A-0308917, EP-A-0268989, EP-A-0228006, EP-A-0204285, EP-A-0165545, EP-A-0125756, EP-A-0120589, EP-A-0509974, DE-OS 36 22 036, EP-A-0537532, EP-A-0535529, JP-A-3284686, JP-A-3284622, US-P-4,833, 149, EP-A-0261912, WO-A-9114677, WO-A-9315055, WO-A-9315071, WO-A-9315056, WO-A-9312090, WO-A-9212969, WO-A-9118887, EP-A-0393926, EP-A-0307078, US-P-5,041,442, EP-A-0266890, WO-A-9414795, EP-A-0264883, EP-A-0033094, EP-A-0259174, EP-A-0330485, WO-A-8900570, EP-A-0368158, WO-A-9117164, WO-A-9206979, WO-A-9312090, WO-A-9308190, US-P-5,665,730, DE-OS 30 11 490, US-PS-4,464,372, EP-A-0068378, WO-A-9424130, US-P-5,719,161, US-P-6,124,313, WO-A-9527714, WO-A-9617830, WO-A-9837080, WO-A-9955705, WO-A-9955706, WO-A-0010999, WO-A-0011000, insbesondere in den Dokumenten WO-A-9842707, WO-A-9854188, WO-A-0017200, WO-A-0026217 und WO-A-0063211 sowie in weiteren Patentdokumenten, die magensauresekretionshemmende Verbindungen mit Chinolin-, Imidazo[1,2-a]pyridin-, 7,8,9,10-Tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin- oder 7H-8,9-Dihydro-pyran[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin-Grundstruktur zum Gegenstand haben.

[0162] Als bevorzugte exemplarische reversible Protonenpumpenhemmer bzw. APAs sind unter anderem zu nennen:

8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin,  
3-Hydroxymethyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin,  
3-Hydroxymethyl-8-(2-methoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin,  
8-(2-Methoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin,  
8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin,  
8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin,  
8-(2-Ethoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin,  
8-(2-Isobutoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin,  
8-(2-Isopropoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin,  
8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzylamino)-3-hydroxymethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin,  
8-(2-tert-Butoxycarbonylamino-6-methylbenzyloxy)-3-hydroxymethyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin,  
8-[2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzyloxy]-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-3-methanol,  
8-[2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzy-



lamino)-2-methylimidazo-[1,2-a]pyridin-3-methanol,  
 8-[2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzylamino]-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin,  
 8-[2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzyl-  
 oxy]-2-methylimidazo-[1,2-a]pyridin-3-methanol,  
 8-[2-[(2-Methoxyethoxy)carbonylamino]-6-methylbenzyl-  
 oxy]-2,3-dimethylimidazo[1,2-a]pyridin,  
 3-Hydroxymethyl-2-methyl-8-benzyl-oxo-imidazo[1,2-  
 a]pyridin,  
 3-Hydroxymethyl-2-trifluormethyl-8-benzyl-oxo-im-  
 idazo[1,2-a]pyridin,  
 1,2-Dimethyl-3-cyanmethyl-8-benzyl-oxo-imidazo[1,2-  
 a]pyridin,  
 2-Methyl-3-cyanmethyl-8-benzyl-oxo-imidazo[1,2-a]pyri-  
 din,  
 3-Butyryl-8-methoxy-4-(2-methylphenylamino)chinolin,  
 3-Butyryl-8-hydroxyethoxy-4-(2-methylphenylamino)chi-  
 nolin,  
 3-Hydroxymethyl-2-methyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-  
 pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 3-Hydroxymethyl-2-methyl-9-(4-fluorphenyl)-7H-8,9-di-  
 hydro-2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 (+)-3-Hydroxymethyl-2-methyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-  
 pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 (-)-3-Hydroxymethyl-2-methyl-9-phenyl-7H-8,9-dihydro-  
 pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-3-(hydroxymethyl)-2-  
 methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 N-(2-Hydroxyethyl)-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-2,3-di-  
 methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimi-  
 dazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-N,2,3-trimethylimi-  
 dazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2,6-Dimethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-  
 a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2-Ethyl-4-fluoro-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethyl-  
 imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(4-Fluor-2,6-dimethylbenzylamino)-2,3-dimethylimi-  
 dazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2,6-Diethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-  
 a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-N-(2-hydroxyethyl)-2,3-  
 dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-N-(2-methoxyethyl)-2,3-  
 dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-3-(hydroxymethyl)-2-  
 methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 N-(2-Hydroxyethyl)-8-(2,6-dimethylbenzylamino)-2,3-di-  
 methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethylimi-  
 dazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-N,2,3-trimethylimi-  
 dazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2,6-Dimethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-  
 a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2-Ethyl-4-fluoro-6-methylbenzylamino)-2,3-dimethyl-  
 imidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(4-Fluor-2,6-dimethylbenzylamino)-2,3-dimethylimi-  
 dazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2,6-Diethylbenzylamino)-2,3-dimethylimidazo[1,2-  
 a]pyridin-6-carboxamid,  
 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-N-(2-hydroxyethyl)-2,3-  
 dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid  
 und  
 8-(2-Ethyl-6-methylbenzylamino)-N-(2-methoxyethyl)-2,3-  
 dimethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-carboxamid,  
 sowie insbesondere

7,8-Dihydroxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-  
 imidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 7-Hydroxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimi-  
 dazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 5 9-(2-Chlorphenyl)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-tetra-  
 hydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 9-(2,6-Dichlorphenyl)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-7,8,9,10-te-  
 trahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 9-(2-Trifluormethylphenyl)-7-hydroxy-2,3-dimethyl-  
 10 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 8-Hydroxy-2,3-dimethyl-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimi-  
 dazo[1,2-h][1,7]naphthyridin-7-on,  
 (8R,9R)-3-Formyl-8-hydroxy-2-methyl-7-oxo-9-phenyl-  
 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 15 (7R,8R,9R)-3-Hydroxymethyl-7,8-dihydroxy-2-methyl-9-  
 phenyl-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo[1,2-h][1,7]naphthyri-  
 din,  
 (7S,8R,9R)-7,8-Isopropylidendioxy-2,3-dimethyl-9-phe-  
 nyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 20 8,9-trans-8-Hydroxy-3-hydroxymethyl-2-methyl-9-phenyl-  
 7H-8,9-dihydro-2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 8,9-cis-8-Hydroxy-3-hydroxymethyl-2-methyl-9-phenyl-  
 7H-8,9-dihydro-2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 8,9-trans-3-Hydroxymethyl-8-methoxy-2-methyl-9-phenyl-  
 25 7H-8,9-dihydro-2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 8,9-cis-3-Hydroxymethyl-8-methoxy-2-methyl-9-phenyl-  
 7H-8,9-dihydro-2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 8,9-trans-8-Ethoxy-3-hydroxymethyl-2-methyl-9-phenyl-  
 7H-8,9-dihydro-2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 30 8-Hydroxy-7-oxo-9-phenyl-2,3-dimethyl-7H-8,9-dihydro-  
 pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 7,8-Dihydroxy-9-phenyl-2,3-dimethyl-7H-8,9-dihydro-  
 pyrano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 7-Hydroxy-9-phenyl-2,3-dimethyl-7H-8,9-dihydro-  
 35 rano[2,3-c]imidazo[1,2-a]pyridin,  
 (7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-methoxy-9-phenyl-  
 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naphthyridin,  
 (7S,8S,9S)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-methoxy-9-phenyl-  
 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naphthyridin,  
 40 (7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-methoxy-9-phenyl-  
 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naphthyridin,  
 (7R,8S,9S)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-methoxy-9-phenyl-  
 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naphthyridin,  
 (7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-7-ethoxy-8-hydroxy-9-phenyl-  
 45 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naphthyridin,  
 (7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-7-ethoxy-8-hydroxy-9-phenyl-  
 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h]-[1,7]naphthyridin,  
 (7S,8S,9S)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-  
 9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimi-dazo[1,2-h][1,7]naphthy-  
 50 ridin,  
 (7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyet-  
 hoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimi-dazo[1,2-  
 h][1,7]naphthyridin,  
 (7R,8S,9S)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-  
 55 9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimi-dazo[1,2-h][1,7]naphthy-  
 ridin,  
 (7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-9-phenyl-7-(2-pro-  
 poxy)-7,8,9,10-tetrahydro-imidazo[1,2-h][1,7]naphthyri-  
 din,  
 60 (7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-7,8-dimethoxy-9-phenyl-  
 7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methylthioeth-  
 oxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-  
 h][1,7]naphthyridin,  
 65 (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methylthioeth-  
 oxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-  
 h][1,7]naphthyridin,  
 (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methylsulfinylet-

hoxo)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methylsulfinylethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 (7R,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(ethylthio)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 (7S,8R,9R)-2,3-dimethyl-8-hydroxy-7-(ethylthio)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin,  
 (7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin und  
 (7S,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2,2,2-trifluoroethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin, und ganz besonders  
 (7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-7,8-dihydroxy-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin und  
 (7R, 8R, 9R)-2,3-Dimethyl-8-hydroxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroimidazo[1,2-h][1,7]naphthyridin.  
**[0163]** Die erfindungsgemäße Matrix eignet sich auch in hervorragender Weise als Darreichungsform für Wirkstoffe aus der Substanzklasse der sogenannten säurelabilen  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPase-Hemmer, die auch als irreversible Protonenpumpenhemmer bezeichnet werden. Als säurelabile Protonenpumpenhemmer ( $H^+/K^+$ -ATPase Inhibitoren) im Sinne der vorliegenden Erfindung seien insbesondere substituierte Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole genannt, wie sie beispielsweise aus EP-A-0 005 129, EP-A-0 166 287, EP-A 0 174 726, EP-A-0 184 322, EP-A-0 261 478 und EP-A-0 268 956 bekannt sind. Bevorzugt genannt seien dabei 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluoroethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol) und 2-[(4-(3-Methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)-methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol). Weitere säurelabile Protonenpumpenhemmer, beispielsweise substituierte Phenyl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole, Cycloheptapyridin-9-ylsulfinyl-1H-benzimidazole oder Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-thienoimidazole sind bekannt aus DE-OS-35 31 487, EP-A-0 434 999 bzw. EP-A-0 234 485. Beispielfhaft genannt seien 2-[2-(N-Isobutyl-N-methylamino)-benzylsulfinyl]benzimidazol (INN: Leminoprazol) und 2-(4-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta-[b]pyridin-9-ylsulfinyl)-1H-benzimidazol (INN: Nepaprazol). Bei den säurelabilen Protonenpumpenhemmern handelt es sich um chirale Verbindungen. Der Begriff säurelabile Protonenpumpenhemmer umfaßt auch die reinen Enantiomeren der säurelabilen Protonenpumpenhemmer sowie ihre Mischungen in jedem Mischungsverhältnis. Als reine Enantiomere seien beispielhaft genannt 5-Methoxy-2-[(S)-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Esomeprazol) und (-)-Pantoprazol. Die säurelabilen Protonenpumpenhemmer liegen dabei als solche oder bevorzugt in Form ihrer Salze mit Basen vor. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze erwähnt. Werden die säurelabilen Protonenpumpenhemmer in kristalliner Form isoliert, so können diese variable Mengen an Lösungsmittel enthalten. Erfindungsgemäß steht der Begriff säurelabile Protonenpumpenhemmer daher auch für alle Solvate, insbesondere alle Hydrate der säurelabilen Protonenpumpenhemmer sowie deren Salze. Ein solches Hydrat des Salzes eines säurelabilen Pro-

tonenpumpenhemmers mit einer Base ist beispielsweise bekannt aus WO 91/19710. Als besonders bevorzugte säurelabile Protonenpumpenhemmer seien Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat (= Pantoprazol-Natrium  $\times 1.5H_2O$ ), (-)-Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, Pantoprazol-Magnesium Dihydrat, Omeprazol-Magnesium, Omeprazol und Esomeprazol genannt.

**[0164]** In einer anderen bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung handelt es sich bei dem Wirkstoff um ein Glucocortikosteroid, insbesondere um Ciclesonide.

**[0165]** Die Wirkstoffe können in den erfindungsgemäßen Zubereitungen je nach Art des Wirkstoffs auch in Form eines Salzes des Wirkstoffs vorliegen. Besonders erwähnt seien die pharmakologisch verträglichen Salze der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren. Als solche eignen sich einerseits wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoesäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoesäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphthoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung – je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird – im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

**[0166]** Andererseits kommen auch Salze mit Basen in Betracht. Als Beispiele für Salze mit Basen seien Alkali-(Lithium-, Natrium-, Kalium-) oder Calcium-, Aluminium-, Magnesium-, Titan-, Ammonium-, Meglumin- oder Guanidiniumsalze erwähnt, wobei auch hier bei der Salzherstellung die Basen im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

**[0167]** Dem Fachmann ist bekannt, daß Wirkstoffe als auch ihre Salze, wenn sie zum Beispiel in kristalliner Form isoliert werden, verschiedene Mengen an Lösungsmitteln enthalten können. Die Wirkstoffe können daher in den erfindungsgemäßen Zubereitungen auch in Form von Solvaten und insbesondere Hydraten, sowie in Form von Solvaten und insbesondere auch Hydraten der Salze der Wirkstoffe vorliegen.

**[0168]** Bei den Wirkstoffen kann es sich auch um chirale Verbindungen handeln. In den erfindungsgemäßen Zubereitungen können daher auch die reinen Enantiomere der Wirkstoffe sowie ihre Mischungen in jedem Mischungsverhältnis vorliegen.

**[0169]** Bei dem Fettalkohol handelt es sich vorzugsweise um einen linearen, gesättigten oder ungesättigten primären Alkohol mit 10–30 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt handelt es sich um einen primären Alkohol mit 10 bis 18 Kohlenstoffatomen in linearen Ketten. Als beispielhafte Fettalkohole seien genannt Cetylalkohol, Myristylalkohol, Laurylalkohol oder Stearylalkohol, wobei Cetylalkohol bevorzugt ist. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Fettalkoholen vorliegen.

**[0170]** Bei dem Triglycerid handelt es sich um Glycerin dessen drei Hydroxygruppen durch Carbonsäuren verestert sind. Vorzugsweise handelt es sich bei den Carbonsäuren um einbasige Carbonsäuren mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen, bevorzugt um natürlich vorkommende Carbonsäuren. Hierbei kann es sich um verschiedene oder bevorzugt um gleiche Carbonsäuren handeln. Beispielfhaft genannt sei Tristearat, Tripalmitat und besonders bevorzugt Trimyristat, (diese Triglyceride sind unter der Bezeichnung Dynasan 118, 116 bzw. 114 im Handel erhältlich). Gewünschtenfalls

können auch Gemische von Triglyceriden vorliegen.

[0171] Bei dem Fettsäureester handelt es sich um den Ester eines Alkohols mit einer Fettsäure. Bei dem Alkohol handelt es sich dabei vorzugsweise um einen linearen, gesättigten oder ungesättigten primären Alkohol mit 10–30, bevorzugt mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen. Bei der Fettsäure handelt es sich vorzugsweise um eine einbasige Carbonsäure mit 8 bis 22, insbesondere 12 bis 18 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise um eine natürlich vorkommende Carbonsäure. Erfindungsgemäß bevorzugt sind Fettsäureester mit einem Schmelzpunkt größer als 30°C. Als Fettsäureester sei beispielhaft genannt Cetylpalmitat, das beispielsweise unter der Bezeichnung Cutina® CP im Handel erhältlich ist. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Fettsäureestern vorliegen.

[0172] Bei dem festen Paraffin handelt es sich bevorzugt um Paraffinum solidum (Ceresin). Alternativ kann beispielsweise auch Ozokerit verwendet werden. Gewünschtenfalls können auch Gemische verwendet werden.

[0173] Bei dem Partialglycerid handelt es sich erfindungsgemäß um Glycerin bei dem ein oder zwei Hydroxygruppen durch Carbonsäuren verestert sind. Vorzugsweise handelt es sich bei den Carbonsäuren um einbasige Carbonsäuren mit 8 bis 22 Kohlenstoffatomen, bevorzugt um natürlich vorkommende Carbonsäuren, insbesondere um Stearinsäure, Palmitinsäure und Myristinsäure. Hierbei kann es sich um verschiedene oder bevorzugt um gleiche Carbonsäuren handeln. Beispielhaft genannt sei Glycerinmonostearat, Glycerindistearat und Glycerinmonopalmitat, Glycerindipalmitat. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Partialglyceriden vorliegen.

[0174] Gewünschtenfalls können die Mischungen in den individuellen Wirkstoff-Einheiten ein oder mehrere weitere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe aufweisen. Als beispielhafte weitere geeignete Hilfsstoffe seien genannt Polymere, Sterole und – im Falle von säurelabilen Wirkstoffen – basische Verbindungen.

[0175] Als beispielhafte Polymere seien genannt Povidon (z. B. Kollidon® 17, 30 und 90 von der Firma BASF), Vinylpyrrolidon/Vinylacetatcopolymer und Polyvinylacetat. Weiterhin genannt seien Celluloseether [wie beispielsweise Methylcellulose, Ethylcellulose (Ethocel®) und Hydroxypropylmethylcellulose], Celluloseester [wie Celluloseacetatphthalat (CAP), Celluloseacetattrimelliat (CAT), Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (HP50 und HP55) oder Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat (HPMCAS)], Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat oder Methacrylsäure/Methacrylsäureethylester-Copolymerisat (Eudragit® L). Bevorzugt handelt es sich bei dem Polymer um Povidon oder Ethylcellulose. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Polymeren vorliegen. Durch Zusatz geeigneter Polymere können beispielsweise die Eigenschaften der individuellen Wirkstoff-Einheiten in pharmazeutischer Hinsicht (z. B. Abgabe des Wirkstoffs) beeinflusst werden. Erfindungsgemäß besonders bevorzugte Polymere sind Povidon und Ethylcellulose.

[0176] Bei dem Sterol handelt es sich vorzugsweise um ein Phytosterin oder ein Zoosterin. Als beispielhafte Phytosterine seien genannt Ergosterin, Stigmasterol, Sitosterol, Brassicasterol und Campesterol. Als beispielhafte Zoosterine seien genannt Cholesterol und Lanosterin. Gewünschtenfalls können auch Gemische von Sterolen vorliegen.

[0177] Geeignete basische Verbindungen sind beispielsweise anorganische basische Salze wie Ammoniumcarbonat und Natriumcarbonat, Amine wie Meglumin, Di-, Triethylamin und TRIS (2-Amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol) oder Fettamine wie Stearylamin. Bevorzugt genannt sei Stearylamin. Durch den Zusatz von basischen Verbindungen

zu den Mischungen in den individuellen Einheiten werden bei säurelabilen Wirkstoffen besonders stabile Zubereitungen erhalten und eventuelle Verfärbungen vermieden.

[0178] Der Anteil (in Gewichtsprozent) an Wirkstoff in der individuellen Wirkstoff-Einheit bzw. Zubereitung beträgt vorteilhafterweise 0,01–90%. Bevorzugt beträgt der Anteil an Wirkstoff 0,1–70%, besonders bevorzugt 5–40%, insbesondere 10–20%. Der Anteil an Fettalkohol in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 10–70%, bevorzugt 20–70%, besonders bevorzugt 20–60% und insbesondere 30–60%. Der Anteil an Triglycerid in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 10–70%, bevorzugt 20–70%, besonders bevorzugt 20–60% und insbesondere 30–60%. Der Anteil an Partialglycerid in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 10–70%, bevorzugt 20–70%, besonders bevorzugt 20–60% und insbesondere 30–60%. Der Anteil an Fettsäureester in der individuellen Wirkstoff-Einheit beträgt vorteilhafterweise 10–70%, bevorzugt 20–70%, besonders bevorzugt 20–60% und insbesondere 30–60%. Der Anteil an festem Paraffin beträgt vorteilhafterweise 10–70%, bevorzugt 20–60% und insbesondere 30–60%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an Polymer in der individuellen Wirkstoff-Einheit zweckmäßigerweise 1–25%, bevorzugt 1–10%, besonders bevorzugt 5–10%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an Sterol zweckmäßigerweise 1–10%, bevorzugt 1–5%. Falls vorhanden beträgt der Anteil an basischer Verbindung 0,05–5%, bevorzugt 0,1–1%.

[0179] Bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 2–70% Wirkstoff, 10–60% Fettalkohol, 10–60% festem Paraffin und 1–15% Polymer. Weitere bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 2–70% Wirkstoff, 10–60% Triglycerid, 10–60% festem Paraffin und 1–15% Polymer. Andere bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 2–70% Wirkstoff, 10–60% Fettsäureester, 10–60% festem Paraffin und 1–15% Polymer.

[0180] In einer Ausgestaltung ist Gegenstand der Erfindung eine Zubereitung bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus einer Mischung aus mindestens einem festen Paraffin, einem Fettalkohol, einem Fettsäureester und einem Partial- oder Triglycerid vorliegt. Bevorzugt bestehen solche Zubereitungen aus 0,05 bis 25% Wirkstoff, 10 bis 70% festem Paraffin, 5 bis 80% Fettalkohol, 2 bis 20% Fettsäureester und 5 bis 80% Tri- oder Partialglycerid. Insbesondere bestehen solche Zubereitungen aus 0,1 bis 20% Wirkstoff, 15 bis 65% festem Paraffin, 5 bis 70% Fettalkohol, 2 bis 15% Fettsäureester und 5 bis 70% Tri- oder Partialglycerid. Besonders bevorzugt bestehen solche Zubereitungen aus 0,5 bis 15% Wirkstoff, 15 bis 60% festem Paraffin, 5 bis 50% Fettalkohol, 5 bis 10% Fettsäureester und 10 bis 50% Tri- oder Partialglycerid.

[0181] In einer weiteren Ausgestaltung ist Gegenstand der Erfindung eine Zubereitung bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus mindestens einem Fettalkohol zusammen mit mindestens einem Hilfsstoff ausgewählt aus der Gruppe festes Paraffin oder Polymer vorliegt.

[0182] Bei dem Polymer handelt es sich bevorzugt um Ethylcellulose oder Povidone. Bevorzugt bestehen solche Zubereitungen aus 0,05 bis 25% Wirkstoff, 20 bis 90% Fettalkohol, 10 bis 80% festem Paraffin und/oder 0,05 bis 2% Ethylcellulose. Insbesondere bestehen solche Zubereitungen aus 0,1 bis 20% Wirkstoff, 25 bis 80% Fettalkohol, 10 bis 70% festem Paraffin und/oder 0,1 bis 1,5% Ethylcellulose. Besonders bevorzugt bestehen solche Zubereitungen aus 0,5 bis 15% Wirkstoff, 25 bis 70% Fettalkohol, 10 bis

60% festem Paraffin und/oder 0,2 bis 1% Ethylcellulose.

[0183] Im Falle von säurelabilen Wirkstoffen, insbesondere bei den säurelabilen Protonenpumpenhemmern, bestehen bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten aus 2-70% Wirkstoff, 10-60% Fettalkohol, 10-60% festem Paraffin, 1-15% Polymer und 0,1-2% einer basischen Verbindung. Weitere bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 2-70% Wirkstoff, 10-60% Triglycerid, 10-60% festem Paraffin, 1-15% Polymer und 0,1-2% einer basischen Verbindung. Andere bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 2-70% Wirkstoff, 10-60% Fettsäureester, 10-60% festem Paraffin, 1-15% Polymer und 0,1-2% einer basischen Verbindung. Besonders bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 5-40 % Wirkstoff, 20-60% Fettalkohol, 10-60% festem Paraffin, 1-15% Polymer und 0,1-1% einer basischen Verbindung. Weitere besonders bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 5-40% Wirkstoff, 20-60% Triglycerid, 10-60% festem Paraffin, 1-15% Polymer und 0,1-1% einer basischen Verbindung. Andere besonders bevorzugte erfindungsgemäße individuelle Wirkstoff-Einheiten bestehen aus 5-40% Wirkstoff, 20-60% Fettsäureester, 10-60% festem Paraffin, 1-15% Polymer und 0,1-1% einer basischen Verbindung.

[0184] Beispielhafte erfindungsgemäße Wirkstoff-Einheiten enthalten 5-40% Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, 10-40% Cetylalkohol, 5-60% festes Paraffin, 1-5% Polymer und 0,1-0,2% einer basischen Verbindung. Weitere beispielhafte erfindungsgemäße Wirkstoff-Einheiten enthalten 5-40% Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, 10-40% Glyceriltripalmitat, 5-60% festes Paraffin, 1-5% Polymer und 0,1-0,2% einer basischen Verbindung. Andere beispielhafte erfindungsgemäße Wirkstoff-Einheiten enthalten 5-40% Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, 10-40% Glyceriltripalmitat, 5-60% festes Paraffin, 1-5% Polymer und 0,1-0,2% einer basischen Verbindung. Noch andere beispielhafte erfindungsgemäße Wirkstoff-Einheiten enthalten 10-20% Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat, 20-40% Triglycerid, 40-70% festes Paraffin, 1-5% Sterol und 0,05-0,1% einer basischen Verbindung.

[0185] Die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten kann beispielsweise durch Sprühtrocknung oder bevorzugt durch Sprüherstarrung, insbesondere auch durch Sprühvertropfung erfolgen. Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung durch Vertropfung, insbesondere durch Vibrationsvertropfung.

[0186] Die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten kann beispielsweise durch Sprühtrocknung oder bevorzugt durch Sprüherstarrung, insbesondere auch durch Sprühvertropfung erfolgen. Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung durch Vertropfung, insbesondere durch Vibrationsvertropfung. Für die Sprüherstarrung oder die Vertropfung werden zweckmäßigerweise die Matrix-Hilfsstoffe zu einer Schmelze verflüssigt. Der Wirkstoff wird in dieser Schmelze gelöst oder dispergiert und die erhaltene Lösung bzw. Dispersion in einer geeigneten Vorrichtung versprüht oder bevorzugt vertropft. Bevorzugt wird eine Dispersion des Wirkstoffs in einer Schmelze der Hilfsstoffe verwendet.

[0187] Die Sprüherstarrung erfolgt auf an sich bekannte Weise. Eine ausführliche Darstellung dieser Technik findet sich bei P. B. Deasy, Microencapsulation and Related Drug Process (1984).

[0188] Besonders bevorzugt erfolgt die Herstellung der individuellen Wirkstoff-Einheiten durch Erstarrung aus flüssiger Phase durch Erzeugung von Tropfen mittels vibrierender Düsen und durch Verfestigung der gebildeten Tropfen nach ihrer Stabilisierung durch Trocknen oder Abkühlen in

einem geeigneten Medium (bevorzugt gasförmigen oder flüssig). Bei dem geeigneten Medium kann es sich beispielsweise um gekühltes Gas wie Luft oder Stickstoff handeln. Solche Verfahren und entsprechende Vorrichtungen sind bekannt aus der DE 27 25 924, der EP 0 467 221, der WO 99/33555 und der WO 00/24382.

[0189] Erfindungsgemäß besonders bevorzugt wird beim Verfahren der Vertropfung die der Düse zufließende flüssige Phase auf konstanter Temperatur gehalten. Bevorzugt erfolgt die Verfestigung durch schlagartiges Abschrecken in einem geeigneten Kühlmedium. Bevorzugt werden bei der Vertropfung dabei die der Düse zufließende flüssige Phase, die vibrierende Düse und die sich durch Vertropfung bildenden Tropfen bis zur Stabilisierung ihrer Kugelform auf konstanter Temperatur gehalten und die Verfestigung der Tropfen nach ihrer Stabilisierung schlagartig durch Abschrecken mit einem gasförmigen oder flüssigen Kühlmedium durchgeführt. Für die Vertropfung mittels vibrierender Düsen geeignete Anlagen werden beispielsweise von der Firma Brace GmbH, Alzenau, Deutschland betrieben. Mit Hilfe der Vertropfung mittels vibrierender Düsen können die individuellen Wirkstoff-Einheiten in Form von Mikrokugeln mit engem monomodalem Kornspektrum im Korngrößenbereich von 50 µm bis 2 mm erhalten werden. Durch das enge monomodale Kornspektrum und eine gleichmäßige, sphärische Form der so erhaltenen Mikrokugeln ist eine gleichmäßig glatte Oberfläche, eine gleichmäßige, definierte Wirkstoffabgabe und im Hinblick auf die Magenpassage bei oralen Darreichungsformen (bedingt durch die kleinen Partikel) ein Verhalten wie das einer Lösung zu erwarten. Die erfindungsgemäßen Mikrokugeln (microspheres) zeichnen sich insbesondere durch eine gute Stabilität, eine über die Partikelgröße und Zusammensetzung der Matrix kontrollierbare Freisetzung des Wirkstoffs, gutes Fließverhalten, gute Verpressbarkeit und durch eine gleichmäßige Wirkstoffabgabe aus. Besonders erwähnenswert ist, dass sich die Mikrokugeln zu einer Vielzahl von pharmazeutischen Darreichungsformen weiterverarbeiten lassen, ohne dabei eine gegebene Funktionalität (wie Geschmackskaschierung, Magensaftresistenz, Retardierung) zu verlieren.

[0190] Bevorzugt handelt es sich bei den Mikrokugeln um monomodale Mikrokugeln mit einem Korngrößenbereich von 50-800 µm bevorzugt 50-500 µm, besonders bevorzugt 50-400 µm insbesondere von 50-200 µm.

[0191] Die Teilchengröße des bei der Sprühtrocknung oder Sprüherstarrung, Vertropfung bzw. Vibrationsvertropfung eingesetzten Wirkstoffs ist vorteilhafterweise kleiner oder gleich 100 µm, insbesondere kleiner als 40 µm. Bevorzugt ist die Teilchengröße im Bereich von 1-20 µm, besonders bevorzugt im Bereich von 3-15 µm. Solch eine Teilchengröße kann beispielsweise durch Mahlen des Wirkstoffs in einer geeigneten Mühle erreicht werden.

[0192] Die erfindungsgemäßen individuellen Wirkstoff-Einheiten (Zubereitungen) können nun als Grundlage für die Herstellung der erfindungsgemäßen Darreichungsformen dienen. Als erfindungsgemäße Darreichungsformen, zu denen die Zubereitungen verarbeitet werden können, seien beispielsweise Suspensionen, Gele, Tabletten, überzogene Tabletten, Mehrkomponententabletten, Brausetabletten, schnell zerfallende Tabletten, Pulver in Beuteln (Sachets), Dragees, Kapseln, Säfte oder auch Suppositorien genannt. Bevorzugte Darreichungsformen sind dabei perorale Darreichungsformen, insbesondere Tabletten. Insbesondere bevorzugt sind schnell zerfallende Tabletten und Brausetabletten. Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Darreichungsformen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Bei den peroralen Darreichungsformen ist es überraschenderweise möglich auf den magensaftresisten-

ten Überzug zu verzichten.

[0193] Im Falle von schnell zerfallenden Tabletten sind geeignete Hilfsstoffe insbesondere solche Hilfsstoffe, die bei oraler Einnahme der Tablette einen schnellen Zerfall der Tablette bewirken. Bei den Hilfsstoffen, die bei oraler Einnahme der Tablette einen schnellen Zerfall der Tablette bewirken, handelt es sich bevorzugt um einen oder mehrere Stoffe ausgewählt aus der Gruppe der Füllstoffe und Sprengmittel. Bevorzugt sind in der erfindungsgemäßen schnell zerfallenden Darreichungsform ein oder mehrere weitere Hilfsstoffe aus der Gruppe der Gleitmittel, Aromen, Geschmacksstoffe und oberflächenaktive Substanzen vorhanden. Gewünschtenfalls können auch Bindemittel vorhanden sein. Besonders bevorzugt enthält die schnell zerfallende Darreichungsform eine Mischung aus mindestens einem Füllstoff, einem Sprengmittel und einem Gleitmittel. Erfindungsgemäß geeignete Füllstoffe sind insbesondere basische Füllstoffe wie Calciumcarbonat (z. B. MagGran® CC oder Destab® 95) und Natriumcarbonat, Zuckerkalkohole wie Mannit (z. B. Perlitol® oder Parateck® M), Sorbit (z. B. Karion®), Xylit oder Maltitol, Stärken wie Maisstärke, Kartoffelstärke und Weizenstärke, Mikrokristalline Zellulose, Saccharide wie Glucose, Lactose, Levulose, Saccharose und Dextrose. In einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung enthält die erfindungsgemäße schnell zerfallende Darreichungsform als Füllstoff eine Mischung aus einem basischen Füllstoff (insbesondere Calciumcarbonat) und einem Zuckeralkohol (insbesondere Sorbit oder Mannit). Erfindungsgemäß geeignete Sprengmittel sind insbesondere unlösliches Polyvinylpyrrolidon (unlösliches PVP, Crosspovidone), Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarboxymethylcellulose, Alginsäure sowie Stärken die die Funktion eines Sprengmittels erfüllen können (z. B. Starch 1500). Als geeignete Gleitmittel seien genannt Natriumstearyl fumarat, Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, Talkum und hochdisperses Siliziumdioxid (Aerosil). Als geeignete oberflächenaktive Substanzen seien genannt Natriumlaurylsulfat oder Tween® 20, 60 oder 80. Erfindungsgemäß geeignete Bindemittel sind Polyvinylpyrrolidon (PVP, Polyvidon® K25, 90) oder Gemische von PVP mit Polyvinylacetat (z. B. Kollidon® 64), Gelatine, Maisstärkekleister, vorgequollene Stärken (Starch 1500), Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) oder Hydroxypropylcellulose (L-HPC).

[0194] Der Anteil (in Gewichtsprozent bezogen auf die fertige Tablette) an Füllstoff in einer rasch zerfallenden Tablette beträgt vorteilhafterweise 1 bis 99 Gew.-%. Bevorzugt beträgt der Anteil an Füllstoff 30 bis 95 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt beträgt der Anteil 60 bis 85 Gew.-%.

[0195] Der Anteil (in Gewichtsprozent bezogen auf die fertige Tablette) an Sprengmittel in einer rasch zerfallenden Tablette beträgt in der Regel 1 bis 30 Gew.-%. Bevorzugt beträgt der Anteil an Sprengmittel 2 bis 15 Gew.-%. Besonders bevorzugt beträgt der Anteil an Sprengmittel 5 bis 10 Gew.-%.

[0196] Der Anteil (in Gewichtsprozent bezogen auf die fertige Tablette) an Gleitmittel in einer rasch zerfallenden Tablette beträgt in der Regel 0,1 bis 5 Gew.-%. Bevorzugt beträgt der Anteil an Gleitmittel 0,3 bis 3 Gew.-%. Besonders bevorzugt beträgt der Anteil an Gleitmittel 0,5 bis 2 Gew.-%.

[0197] Der Anteil (in Gewichtsprozent bezogen auf die fertige Tablette) an individuellen Wirkstoff-Einheiten in einer rasch zerfallenden Tablette beträgt in der Regel 1 bis 90 Gew.-%. Bevorzugt beträgt der Anteil an individuellen Wirkstoff-Einheiten bis zu 70 Gew.-%, insbesondere 10 bis 50 Gew.-%. Ganz besonders bevorzugt beträgt der Anteil 15 bis 25 Gew.-%.

[0198] Der Anteil (in Gewichtsprozent bezogen auf die

fertige Tablette) an Bindemittel kann bis zu 10 Gew.-% betragen, bevorzugt kann er bis zu 5 Gew.-% betragen.

[0199] Gewünschtenfalls können in der rasch zerfallenden Tablette weiterhin ein oder mehrere Geschmacksstoffe (z. B. Aromen oder Süßstoffe) vorhanden sein. Damit kann beispielsweise eine Geschmacksverbesserung der rasch zerfallenden Tablette erzielt werden. Diese Stoffe werden in üblichen Mengen zugesetzt.

[0200] Die Herstellung der schnell zerfallenden Tablette erfolgt mittels dem Fachmann bekannter Verfahren. Bevorzugt erfolgt die Herstellung der schnell zerfallende Tablette durch

- i) trockenes Mischen von Füllstoff und/oder Sprengmittel;
- ii) Herstellung eines Granulats von Füllstoff und Bindemittel und Mischen des Granulats mit einem Sprengmittel oder
- iii) Trockengranulierung (Brikettierung oder Kompaktierung) einer oder mehrerer Hilfsstoffkomponenten.

[0201] Anschließend werden die individuellen Wirkstoff-Einheiten den unter i), ii) oder iii) erhaltenen Mischungen zugemischt, dann falls gewünscht Aromen/Geschmacksstoffe und zuletzt noch ein oder mehrere Schmiermittel zugemischt. Die so erhaltene Mischung kann unter üblichen Bedingungen auf einer Tablettenpresse verpresst werden.

[0202] Erfindungsgemäß wird unter schnellem Zerfall der Tablette ein Zerfall der Tablette in ca. 60 Sekunden oder weniger verstanden, wenn die Tablette gemäss Europäischem Arzneibuch (3. Ausgabe, 1997) einer Zerfallsprüfung gemäß 2.9.1. Zerfallszeit von Tabletten und Kapseln unterzogen wird.

[0203] Im Falle von Säften sind geeignete Hilfsstoffe insbesondere solche Hilfsstoffe, die üblicherweise zur Herstellung von Säften verwendet werden. Erfindungsgemäß besonders geeignet sind Hilfsstoffe mit denen sich eine ange dickte Grundlage herstellen lässt, wie Verdickungsmittel. Beispielhafte erfindungsgemäße Verdickungsmittel sind Xanthan, substituierte Cellulosen, Polyvinylpyrrolidon (Polyvidone-Typen), Schichtsilikate, Alginate oder Alginsäuren. Gewünschtenfalls kann es sich auch um eine Mischung von zwei oder mehr verschiedenen Verdickungsmitteln handeln. Der Anteil an Verdickungsmittel richtet sich nach der gewünschten Viskosität bzw. Konsistenz, die der gebrauchsfertige Saft erhalten soll. Besonders bevorzugt ist ein Saft mit einer Viskosität von kleiner 500 mPa · s (bestimmt mit einem Rotationsviskosimeter). Der Anteil an Xanthan bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft beträgt in der Regel 0,1 bis 1 Gew.-%. Der Anteil an substituierten Cellulosen hängt von den Viskositätsgraden der Cellulosen ab und beträgt in der Regel 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft. Als beispielhafte erfindungsgemäße substituierte Cellulosen seien genannt Carboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Methylcellulose oder Hydroxypropylcellulose. Der Anteil an Polyvinylpyrrolidon (Polyvidone-Typen) beträgt üblicherweise 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft. Schichtsilikate wie Veegum oder Bentonite können allein oder in Kombination mit wasserlöslichen Verdickungsmitteln eingesetzt werden. Vorteilhafterweise beträgt der Gesamtanteil an Verdickungsmittel dann 0,1 bis 7 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft. Alginate und Alginsäure werden in der Regel mit einem Anteil von 0,1 bis 10 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft zugesetzt. Bevorzugt werden als weitere pharmazeutische Hilfsstoffe unlösliches, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (Crosspovidone) und mikrokristalline Cellulose eingesetzt. Hier wird beobachtet, dass sich ein lockerer Bo-

densatz bildet, der eine Agglomeration von den individuellen Wirkstoffeinheiten verhindert. Vorteilhafterweise beträgt das Verhältnis Crosspovidone zu den individuellen Wirkstoff-Einheiten 1 : 1 bis 0,5 : 1 (bezogen auf das Gewicht). Mikrokrystalline Cellulose die üblicherweise mit einem Anteil von 0,5 bis 5 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft eingesetzt wird, eignet sich ebenfalls dazu. Der Anteil an individuellen Wirkstoff-Einheiten im gebrauchsfertigen Saft beträgt erfindungsgemäß in der Regel 1 bis 20 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft, bevorzugt 1 bis 15 Gew.-% und ganz bevorzugt 5 bis 10 Gew.-%. Bevorzugt wird als Lösungs- bzw. Dispersionsmittel für den Saft Wasser verwendet.

[0204] Andere geeignete Hilfsstoffe, die in dem erfindungsgemäßen Saft enthalten sein können, sind beispielsweise Geschmacksstoffe (wie Aromen und Süßstoffe), Puffersubstanzen, Konservierungsstoffe oder auch Emulgatoren. Aromen werden in der Regel in einem Anteil von 0,05 bis 1 Gew.-% zugesetzt. Andere beispielhafte Geschmacksstoffe sind Säuren wie Zitronensäure, Süßstoffe wie Saccharin, Aspartame, Cyclamat-Natrium oder Maltol, die je nach gewünschtem Ergebnis zugesetzt werden. Beispielhafte Emulgatoren sind Lecithine, Natriumlaurylsulfat, Tweens® oder Spans die üblicherweise in einem Anteil von 0,01 bis 1 Gew.-% zugesetzt werden. Bevorzugt werden auch Konservierungsstoffe wie Benzoesäure, Salze der Benzoesäure, 4-Hydroxybenzoesäuremethylester, 4-Hydroxybenzoesäurepropylester, Sorbinsäure oder deren Salze zugesetzt. Der Anteil richtet sich je nach verwendetem Konservierungsmittel und beträgt in der Regel 0,1 bis 4 Gew.-% bezogen auf den gebrauchsfertigen Saft.

[0205] Die Herstellung des erfindungsgemäßen Saftes erfolgt mittels dem Fachmann bekannter Techniken. Soll ein Trockensaft hergestellt werden, so wird bevorzugt eine Mischung der individuellen Wirkstoffeinheiten mit dem Verdickungsmittel und ggf. weiteren Hilfsstoffen hergestellt. Diese Trockensaft-Mischung wird dann unmittelbar vor Verabreichung mit einer geeigneten Menge Wasser versetzt. Gebrauchsfertiger Saft wird üblicherweise durch Eintragen der individuellen Wirkstoffeinheiten in eine Dispersion des Verdickungsmittels und ggf. von Zusatzstoffen in Wasser hergestellt oder alternativ durch Eintragen des Verdickungsmittels in eine Dispersion der individuellen Wirkstoffeinheiten in Wasser.

[0206] In einer bevorzugten Ausgestaltung betrifft die Erfindung schnell zerfallende Tabletten oder Säfte, die erfindungsgemäße Zubereitungen mit PDE-Hemmern als Wirkstoffen enthalten. Bevorzugte PDE Hemmer sind dabei Rolimilast und Pumafentrine.

[0207] Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können zur Behandlung und Verhütung all der Krankheiten eingesetzt werden, die durch die Anwendung des jeweiligen Wirkstoffs als therapierbar bzw. vermeidbar gelten. Die Darreichungsformen enthalten den jeweiligen Wirkstoff in der für die Behandlung der jeweiligen Krankheit üblichen Dosis.

[0208] Nachfolgend wird die Herstellung von erfindungsgemäßen Darreichungsformen und Zubereitungen beispielhaft beschrieben. Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

#### Beispiele

##### Herstellung der Zubereitungen (Wirkstoff-Einheiten)

##### Beispiel 1

[0209] 50 g festes Paraffin, 34,9 g Cetylalkohol und 0,1 g

Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 5,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 10,0 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

##### Beispiel 2

[0210] 55 g festes Paraffin, 30,9 g Cetylalkohol und 0,1 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 4,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 10,0 g Pantoprazol-Magnesium zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

##### Beispiel 3

[0211] 45,0 g festes Paraffin, 33,8 g Cetylalkohol, 1,0 g  $\beta$ -Sitosterin und 0,2 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze werden 1,0 g Povidon und 4,0 g Ethylcellulose gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 15,0 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

##### Beispiel 4

[0212] 52,0 g festes Paraffin, 30,3 g Cetylalkohol und 0,2 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 5,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 12,5 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

##### Beispiel 5

[0213] 77,2 g Cetylalkohol und 0,3 g Stearylamin werden klar geschmolzen. In der klaren Schmelze wird 10,0 g Povidon gelöst. Bei einer Temperatur zwischen 56–60°C wird 12,5 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird im geschmolzenen Zustand vertropft und die so entstandenen Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

##### Beispiel 6

[0214] 47 g festes Paraffin, 40 g Glyceryltripalmitat (Dynasan 116, Fa. Hüls), und 3 g Sitosterin werden bei 100°C klar geschmolzen und auf 55–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Lansoprazol zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird in den Feedbehälter einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) gegeben und bei ca. 0,1 bar aus einer 200  $\mu$ m-Düse vertropft. Auf den Düsenkopf wird dabei eine periodische Schwingung der Frequenz von ca. 390 Hz übertragen. Die entstehenden Tropfen werden in einer Kühlstrecke mit Luft einer Temperatur von –30°C verfestigt.

##### Beispiel 7

[0215] 15 g Glyceryltrimyristat (Dynasan 114), 15 Gramm Glyceryltripalmitat (Dynasan 116) 50 Gramm festes Paraffin und 5 g Cholesterin werden bei ca. 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf ca. 55–65°C abgekühlt. Man gibt 15 g Rabeprazol zu, verteilt den Wirkstoff



gleichmäßig und vertropft die homogene Suspension wie unter Beispiel 6.

## Beispiel 8

[0216] 10 g Glyceryltripalmitat (Dynasan 116), 20 g Glyceryltrimyristat (Dynasan 114), 52 g festes Paraffin und 3 g Sitosterin werden bei ca. 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 55–65°C abgekühlt. Es werden 15 g Omeprazol-Mg zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird in den Feedbehälter einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) gegeben und bei 90 mbar durch eine 200 µm-Düse vertropft. Auf den Düsenkopf wird dabei eine periodische Schwingung der Frequenz von ca. 400 Hz übertragen. Die entstandenen Tropfen werden mit Luft einer Temperatur von –30°C in einer Kühlstrecke verfestigt.

## Beispiel 9

[0217] 18 g Tristearat, 60 g festes Paraffin und 5 g Cholesterin werden klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 56–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und dieses homogen dispergiert. Die Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

## Beispiel 10

[0218] 18 g Cetylpalmitat, 40 g festes Paraffin und 2 g Cholesterin werden klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 56–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und homogenisiert bis eine gleichmäßige Suspension entstanden ist. Die flüssige Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

## Beispiel 11

[0219] 50 g festes Paraffin und 40 g Cetylpalmitat (Cutina® CP) werden bei 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 50–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und homogen suspendiert. Die flüssige Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen (200 µm-Düse) vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

## Beispiel 12

[0220] 50 g festes Paraffin und 40 g Cetylalkohol werden bei 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 50–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und homogen suspendiert. Die flüssige Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen (200 µm-Düse) vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

## Beispiel 13

[0221] 50 g festes Paraffin und 40 g Glycerintrimyristat werden bei 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 50–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und homogen suspen-

diert. Die flüssige Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen (200 µm-Düse) vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

## Beispiel 14

[0222] 47 g festes Paraffin, 40 g Glyceryltripalmitat (Dynasan 116, Fa. Hüls) und 3 g Sitosterin werden bei 100°C klar geschmolzen und auf 55–60°C abgekühlt. Es werden 10 g Lansoprazol zugegeben und homogen suspendiert. Die Suspension wird in den Feedbehälter einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) gegeben und bei ca. 0,1 bar aus einer 200 µm-Düse vertropft. Auf den Düsenkopf wird dabei eine periodische Schwingung der Frequenz von ca. 390 Hz übertragen. Die entstehenden Tropfen werden in einer Kühlstrecke mit Luft einer Temperatur von –30°C verfestigt.

## Beispiel 15

[0223] 30 g Tristearat, 60 g festes Paraffin, 4 g Sitosterin und 0,07 g Stearylamin werden klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird auf 56–60°C abgekühlt. Es werden 15 g Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat eingetragen und dieses homogen dispergiert. Die Suspension wird in geschmolzenem Zustand in einer Vertropfungsanlage (Firma Brace) mit vibrierenden Düsen vertropft und die entstehenden Tropfen in einer Kühlstrecke verfestigt.

## Beispiel 16

[0224] 17,5 g Glyceryltrimyristat (Dynasan 114), 67,5 g festes Paraffin und 5 g Cholesterin werden bei ca. 100°C klar geschmolzen. Die klare Schmelze wird, auf ca. 55–65°C abgekühlt. Man gibt 10 g Pantoprazol zu, verteilt den Wirkstoff gleichmäßig und vertropft die homogene Suspension wie unter Beispiel 6.

## Beispiel 17

[0225] 98 g Cetylalkohol und 1 g festes Paraffin werden bei ca. 90°C klar geschmolzen. Man gibt 1 g Roflumilast zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeigneten Vibrationsvertropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 18

[0226] 90 g Glycerinmonostearat werden, bei ca. 90°C klar geschmolzen. Man gibt 10 g Roflumilast zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeigneten Vibrationsvertropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 19

[0227] 88 g Glycerylmyristat und 11,2 g Paraffin werden bei ca. 90°C klar geschmolzen. Man gibt 0,8 g Roflumilast zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeigneten Vibrationsvertropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 20

[0228] 96 g Cetylalkohol und 2 g Ethylcellulose werden bei ca. 90°C klar geschmolzen. Man gibt 2 g Ro-flumilast zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeigneten Vibrationsver-tropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 21

[0229] 84 g Glycerinmonostearat und 8 g Paraffin werden bei ca. 90°C klar geschmolzen. Man gibt 8 g Ro-flumilast zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeigneten Vibrationsver-tropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 22

[0230] 59 g Glycerinmonostearat, 20 g Cetylpalmitat und 20 g Paraffin werden bei ca. 90°C klar geschmolzen. Man gibt 1 g Ro-flumilast zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeig-neten Vibrationsver-tropfungsanlage vertropft (Bedingun-gen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Fre-quenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 23

[0231] 50 g Cetylalkohol, 5 g Glycerinmonostearat, 10 g Cetylpalmitat, 10 g Glyceroltristearat und 24,5 g Paraffin werden bei ca. 90°C klar geschmolzen. Man gibt 0,5 g Ro-flumilast zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeigneten Vi-brationsver-tropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 24

[0232] 70 g Cetylalkohol und 29,5 g Paraffin werden bei ca. 90°C klar geschmolzen. Man gibt 0,5 g Ro-flumilast zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 75 bis 80°C auf einer geeigneten Vibrationsver-tropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 25

[0233] 97,7 g Cetylalkohol und 0,3 g Ethylcellulose wer-den bei ca. 90°C klar geschmolzen. Man gibt 2 g Pumafentrine zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 75 bis 80°C auf einer geeigneten Vi-brationsver-tropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 26

[0234] 69 g Cetylalkohol, 5 g Cetylpalmitat, 10 g Glyceroltristearat und 15 g Paraffin werden bei ca. 90°C klar ge-schmolzen. Man gibt 1 g Pumafentrine zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeigneten Vibrationsver-tropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 27

[0235] 40 g Cetylalkohol, 7 g Cetylpalmitat, 33 g Glyceroltristearat und 15 g Paraffin werden bei ca. 90°C klar ge-schmolzen. Man gibt 5 g (7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hy-droxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroi-midazo[1,2-h][1,7]naphthyridin zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeigneten Vibrationsver-tropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 28

[0236] 41 g Cetylalkohol, 7 g Cetylpalmitat, 33 g Glyceroltristearat und 17 g Paraffin werden bei ca. 90°C klar ge-schmolzen. Man gibt 2 g (7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hy-droxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroi-midazo[1,2-h][1,7]naphthyridin zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeigneten Vibrationsver-tropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 29

[0237] 41 g Cetylalkohol, 7 g Cetylpalmitat, 33 g Glyceroltristearat und 17 g Paraffin werden bei ca. 90°C klar ge-schmolzen. Man gibt 2 g (7R,8R,9R)-2,3-Dimethyl-8-hy-droxy-7-(2-methoxyethoxy)-9-phenyl-7,8,9,10-tetrahydroi-midazo[1,2-h][1,7]naphthyridin zu und rührt bis eine klare Lösung vorliegt. Die klare Schmelze wird bei ca. 70°C auf einer geeigneten Vibrationsver-tropfungsanlage vertropft (Bedingungen: 200 oder 350 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1 kHz).

## Beispiel 30

[0238] 38 g Glyceroltripalmitat, 2 g Cholesterol und 59,5 g Paraffin werden bei ca. 100°C klar geschmolzen. An-schließend gibt man 0,5 g Ciclesonide zu und vertropft die Schmelze bei ca. 75°C auf einer geeigneten Vibrationsver-tropfungsanlage (Bedingungen: 100 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1,3 kHz).

## Beispiel 31

[0239] 38 g Glyceroltripalmitat, 10 g Cetylalkohol, 2 g Cholesterol und 49,5 g Paraffin werden bei ca. 100°C klar geschmolzen. Anschließend gibt man 0,5 g Ciclesonide zu und vertropft die Schmelze bei ca. 75 °C auf einer geeigne-ten Vibrationsver-tropfungsanlage (Bedingungen: 100 µm-Düse, Druck 100 bis 170 mbar, Frequenz ca. 1,3 kHz).

[0240] Die nach den Beispielen 1–31 erhaltenen Zuberei-tungen besitzen eine Teilchengröße im Bereich von 50–700 µm. Durch Variation der Prozeßbedingungen ist es beispielsweise möglich, größere Teilchen zu erhalten.

## Herstellung der Darreichungsformen

## Beispiel A

[0241] 134,7 g Mannit, 30 g Kollidon® 30 und 20 g Xan-than werden trocken gemischt. Die Mischung wird in einem Wirbelschichtgranulator mit Wasser granuliert. Man erhält ein Granulat mit einer Teilchengröße von 0,8–1,5 mm, das mit der nach Beispiel 1 erhaltenen Zubereitung (125 g) ge-mischt wird. Die so erhaltene Mischung wird in Beutel (Sa-



chet) abgefüllt oder – gewünschtenfalls zusammen mit weiteren Tablettenhilfsstoffen – in einer dem Fachmann bekannten Weise zu Tabletten verpreßt.

## Beispiel B

[0242] Eine 22,6 mg Pantoprazol-Magnesium entsprechende Menge der nach Beispiel 2 erhaltenen Zubereitung wird mit 500 mg Lactose und 100 mg Xanthan gemischt. Die Mischung wird je nach individuellem Geschmacksempfinden noch mit Geschmacksstoffen (Süßstoff, Aroma) versetzt und dann in einen Beutel (Sachet) abgefüllt. Durch Auflösen des Inhalts eines Beutels in einem Glas Wasser unter Rühren wird eine Suspension zur oralen Einnahme erhalten.

## Beispiel C

[0243] Eine 45,2 mg Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechende Menge der Zubereitung aus Beispiel 3 wird mit der entsprechenden Menge Lactose gemischt. Diese Mischung wird mit einer Mischung aus Zitronensäure und Natriumcarbonat gemischt. Nach Zugabe eines geeigneten Gleitmittels (z. B. Natriumstearylformurat) und Zusatz eines oder mehrerer geeigneter Geschmacksstoffe wird die erhaltene Mischung direkt (ohne weiteres Granulieren) zu einer Brausetablette verpreßt. Durch Auflösen einer Tablette in einem Glas Wasser wird eine Suspension zur oralen Einnahme erhalten.

## Beispiel D

[0244] Eine 45,2 mg Pantoprazol-Natrium Sesquihydrat entsprechende Menge der Zubereitung nach Beispiel 4 wird mit Lactose zur Verbesserung der Fließeigenschaften versetzt. Die Mischung wird zusammen mit geeigneten anderen Wirkstoffen (z. B. Amoxicillin oder NSAIDs in üblichen Dosierungsformen) in Hartgelatine-Kapseln geeigneter Größe abgefüllt.

## Beispiel E

[0245] Einer 30 mg Lansoprazol enthaltenden Menge der Zubereitung nach Beispiel 6 werden 300 mg Lactose zugegeben. Die beiden Komponenten werden mit Zitronensäure und Natriumcarbonat gemischt und nach Zugabe eines geeigneten Gleitmittels (z. B. Natriumstearylformurat) und Zusatz geeigneter Geschmacksstoffe zu einer Tablette verpreßt.

## Beispiel F

[0246] Einer 30 mg Rabeprazol entsprechenden Menge der Zubereitung nach Beispiel 7 werden 450 mg Saccharose und 300 mg Xanthan zugegeben. Die Komponenten werden gemischt und mit Geschmackskorrigentien versetzt. Das Granulat wird in Sachets gefüllt. Der Inhalt eines Sachets kann in ein Glas Wasser gegeben werden und ist nach Umrühren gebrauchsfertig.

## Beispiel G

[0247] 60 Gramm aus der Zubereitung nach Beispiel 8 werden mit 140 Gramm Mannit, 30 Gramm Kollidon 30 und 20 Gramm Xanthan trocken gemischt. Die Mischung wird in einem Wirbelschichtgranulator mit Wasser granuliert. Man erhält ein Granulat mit der Teilchengröße 0,8–1,5 mm. Die so erhaltene Mischung wird in Beutel (Sachets) abge-

füllt.

## Beispiel H

5 [0248] 140 g Mannit, 30 g Kollidon 30 und 20 g Xanthan werden trocken gemischt und dann in einem Wirbelschichtgranulator mit Wasser granuliert. Das erhaltene Granulat wird gesiebt. Die Siebfraction von 0,8 bis 1,5 mm wird mit 6,98 g Zubereitung aus Beispiel 18 gemischt und in Beutel (Sachets) abgefüllt.

## Beispiel I

15 [0249] 5 g einer Zubereitung aus Beispiel 17 werden mit 50 g Lactose und mit 8 g Xanthan gemischt. Die Mischung wird mit Süßstoffen und Aromen versetzt und in Beutel (Sachets) abgefüllt. Eine trinkfertige Suspension wird durch Einrühren eines Beutels in ein Glas Wasser erhalten.

## Beispiel J

20 [0250] 12,5 mg einer Zubereitung aus Beispiel 19 werden mit der entsprechenden Menge Lactose gemischt. Diese Mischung wird mit einer Mischung aus Natriumcarbonat und Zitronensäure gemischt. Nach Zugabe eines geeigneten Gleitmittels (z. B. Natriumstearylformurat) und Zusatz von Geschmack- und Süßstoffen wird die so erhaltene Mischung direkt zu einer Brausetablette verpreßt. Wird die Tablette in ein Glas Wasser gegeben, so erhält man nach deren Auflösung eine trinkfertige Suspension.

## Beispiel K

35 [0251] 100 mg einer Zubereitung aus Beispiel 20 werden mit 1,9 g Lactose versetzt und in 10 Hartgelatine-Kapseln abgefüllt.

## Beispiel L

40 [0252] 500 mg einer Zubereitung aus Beispiel 21 werden mit 15 g Mannit und 4 g Kollidon mit Wasser granuliert. Das für 100 Einzeldosen ausreichende Granulat wird in Kapseln abgefüllt.

## Beispiel M

45 [0253] 1 g einer Zubereitung aus Beispiel 26 werden mit 0,2 g Xanthan, 0,1 Saccharin-Natrium, 1,5 g Mannit und 0,3 g Orangentrockenaroma gemischt und in ein Sachet gefüllt. Nach Einrühren in ca. 100 ml Wasser ist die Suspension gebrauchsfertig.

## Beispiel N

55 [0254] 200 mg einer Zubereitung aus Beispiel 27 werden mit 670 mg Destab95 SE, 2270 mg Pearlitol 300 DC und 50 mg Crospovidone in einem Freifallmischer gemischt. Anschließend werden 10 mg Magnesiumstearat zugesiebt. Diese Mischung wird auf einer Tablettenpresse verpreßt.

## Beispiel O

60 [0255] 40 mg einer Zubereitung aus Beispiel 30 werden mit 500 mg MagGran CC, 200 mg Karion und 70 mg Crospovidone in einem Freifallmischer gemischt. Anschließend werden 12 mg Magnesiumstearat über ein Sieb zugegeben und nochmals kurz gemischt. Die so erhaltene Mischung wird auf einer Tablettenpresse verpreßt.

## Beispiel P

1. Zubereitung aus Beispiel 22	12,500 mg
2. Lactose-1-hydrat	172,125 mg
3. Maisstärke	45,000 mg
4. Polyvidon® 25	12,500 mg
5. Polyvidon unlöslich	12,500 mg
6. Aromen	2,500 mg
7. Aspartam	0,375 mg
8. Citronensäure	2,500 mg
9. Magnesiumstearat	2,500 mg
Summe	262,500 mg

## Herstellung

[0256] 2. und 3. werden mit einer Lösung von 4. granuliert. Es wird getrocknet und gesiebt. 5. wird mittels Freifallmischer zugemischt, dann werden 6., 7. und 8. eingearbeitet. 1. wird zugemischt und zuletzt wird 9. mittels Freifallmischer kurz zugemischt. Die so erhaltene Mischung wird auf einer Tablettenpresse verpresst.

## Beispiel Q

1. Zubereitung aus Beispiel 23	25,000 mg
2. Cellactose®	229,625 mg
3. Natriumcarboxymethylstärke	12,500 mg
4. Aromen	2,500 mg
5. Aspartam	0,375 mg
6. Citronensäure	2,500 mg
7. Magnesiumstearat	2,500 mg
Summe	275,000 mg

## Herstellung

[0257] 2. und 3. werden gemischt. 4., 5. und 6. werden eingearbeitet. 1. wird zugemischt und zuletzt wird 9. mittels Freifallmischer kurz zugemischt. Die so erhaltene Mischung wird auf einer Tablettenpresse verpresst.

## Patentansprüche

1. Zubereitung, bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus einem oder mehreren Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe Fettalkohol, Triglycerid, Partialglycerid und Fettsäureester vorliegt.
2. Zubereitung bei der ein Wirkstoff im wesentlichen gleichmäßig verteilt in einer Hilfsstoff-Matrix aus mindestens einem festen Paraffin zusammen mit einem oder mehreren Hilfsstoffen ausgewählt aus der Gruppe Fettalkohol, Triglycerid, Partialglycerid und Fettsäureester vorliegt.
3. Zubereitung bei der ein Wirkstoff i) in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettalkohol und mindestens ein festes Paraffin vorliegt, ii) in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens ein Triglycerid und mindestens ein festes Paraffin vorliegt oder iii) in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens ein Partialglycerid und mindestens ein festes Paraffin vorliegt oder iv) in einer Matrix aus einer Mischung enthaltend mindestens einen Fettsäureester und mindestens ein festes Paraffin vorliegt.
4. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei die Zubereitung in Form von Mikrokugeln vorliegt.

5. Zubereitung nach Anspruch 4, erhältlich durch Ver-tropfen einer Lösung oder Dispersion des Wirkstoffs in der Schmelze der Hilfsstoffe mittels vibrierender Düse.
6. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der PDE-Hemmer, reversible Protonenpumpenhemmer und Glucocortikosteroide.
7. Zubereitung nach Anspruch 1, wobei in der Zubereitung ein oder mehrere weitere Hilfsstoffe, ausgewählt aus der Gruppe Polymere und Sterole enthalten sind.
8. Pharmazeutische Darreichungsform enthaltend eine Zubereitung nach Anspruch 1 zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutischen Hilfsstoffen.
9. Darreichungsform nach Anspruch 7 in Form einer schnell zerfallenden Tablette, wobei es sich bei den Hilfsstoffen um Hilfsstoffe handelt, die einen schnellen Zerfall der Tablette bewirken.
10. Tablette nach Anspruch 9, wobei weiterhin ein oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe der Gleitmittel, Aromen, Geschmacksstoffe und oberflächenaktive Substanzen vorhanden sind.

- Leerseite -